

УДК 547.32 + 547.556.7

## СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ 2-АМІНО-5-АРИЛІДЕН-4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ

**В. Карп'як<sup>1</sup>, О. Бліндер<sup>2</sup>, О. Лесюк<sup>1</sup>, П. Ягодинець<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна;  
e-mail: vvkaryak@gmail.com

<sup>2</sup>Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки  
імені академіка Л. І. Медведя, відділ медико-екологічних проблем  
вул. Федьковича 30, 58022 Чернівці

<sup>3</sup>Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича  
вул. Коцюбинського 2, 58012 Чернівці

Взаємодією 5-ариліденроданінів з вторинними гетероциклічними амінами – піперидином, морфоліном та монозаміщеними піперазинами – одержано заміщені 2-аміно-5-ариліден-4-тіазолідинони. Досліджено антибактеріальну та антимікотичну активність отриманих сполук.

*Ключові слова:* 5-ариліденроданіни, піперидин, морфолін, монозаміщені піперазини, антибактеріальна та антимікотична активність.

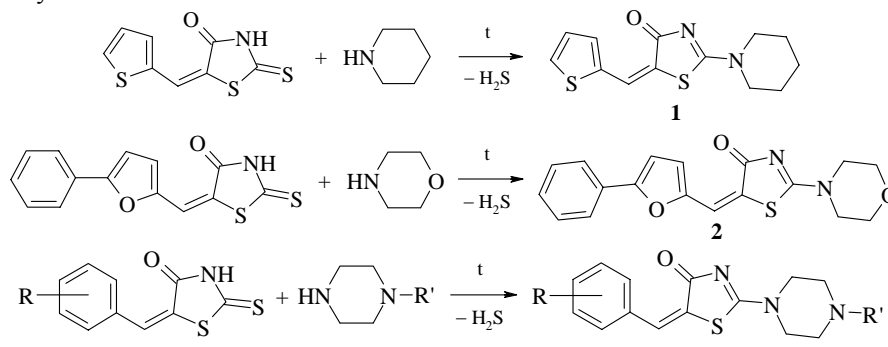
Серед похідних 4-тіазолідинону, які додатково містять у складі гетероциклічні фрагменти, знайдено чимало сполук, які в перспективі можна використовувати як лікарські препарати. Зокрема, серед 4-тіазолідинонів з піразоліновим чи бензотіазольним фрагментами виявлено речовини, що мають яскраво виражену протипухлинну дію [1, 2]. У ряду заміщених 2-аміно-5-ариліден-4-тіазолідинонів виявлено сполуки з широким спектром фармакологічної дії, а деякі з них застосовано як лікарські препарати [3, 4].

Відомо досить багато методів одержання незаміщених по аміногрупі 2-аміно-4-тіазолідинонів [5]. Реакції конденсації роданіну з карбонільними сполуками широко використовують для синтезу похідних, які містять арил- чи алкілметиліденові замісники у положенні 5 циклу [6]. Ці продукти конденсації є зручними вихідними сполуками для одержання заміщених 2-аміно-5-ариліден-4-тіазолідинонів.

Раніше ми повідомляли про взаємодію 5-арилметиліденроданінів з деякими вторинними гетероциклічними амінами – морфоліном, 1-ацетил-, 1-(2-ціаноетил)- та 1-фенілпіперазином [7]. За допомогою цієї реакції синтезовано з високими виходами низку заміщених 2-аміно-5-ариліден-4-тіазолідинонів.

Ми розширили коло вихідних ароматичних альдегідів та гетероциклічних вторинних амінів з метою одержання нових заміщених 2-аміно-5-ариліден-4-тіазолідинонів та пошуку біологічно активних сполук у цьому ряду.

Одержані продукти конденсації вводили у реакції з вторинними гетероциклічними амінами – піперидином, морфоліном та монозаміщеними піперазинами. Взаємодія відбувалась під час кип'ятіння реагентів у середовищі етанолу за такими схемами:



3: R' = Me, R = 3-NO<sub>2</sub>;

4: R' = Et, R = H;

5: R' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN; R = 4-Pr (a), 4-*t*-Bu (b), 2-EtO (c), 4-EtO (d), 2-*i*-PrO (e), 4-PrO (f);

6: R' = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H;

7: R' = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H;

8: R' = 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H;

9: R' = 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H;

10: R' = 3-Cl-4-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R = H;

11: R' = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H;

12: R' = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H;

13: R' = 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, R = 4-*t*-Bu

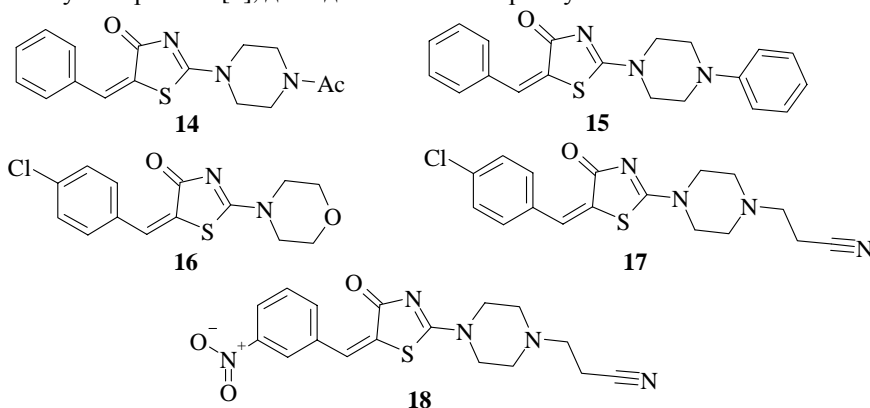
Характеристики сполук 1–13 наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу сполук 1–13

Номер сполуки	Вихід, %	T <sub>пл</sub> , °C	Знайдено, % S	Формула	Обчислено, % S
1	78	201	23,15	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	23,03
2	54	232	9,31	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	9,42
3	61	196	9,49	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	9,65
4	35	162	10,79	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS	10,64
5a	71	130	8,80	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS	8,70
5b	48	135	8,45	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> OS	8,38
5c	78	159	8,52	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	8,65
5d	88	178	8,77	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	8,65
5e	58	131	8,48	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	8,34
5f	45	104	8,27	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	8,34
6	64	183	8,95	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS	8,82
7	67	208	8,92	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS	8,82
8	52	185	7,78	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS	7,68
9	71	193	8,02	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	8,13
10	55	174	8,17	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> OS	8,06
11	58	181	8,86	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> OS	8,73
12	57	193	8,22	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> OS	8,35
13	61	209	7,16	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> OS	7,04

Отримані 2-аміно-5-ариліден-4-тіазолідиниони **1–13**, а також сполуки **14–18**, які ми синтезували раніше [7], дослідили на антимікробну активність.



#### Обґрунтування вибору тест-штамів мікроорганізмів

Як тест-штами використано п'ять штамів бактерій та два штами мікроскопічних грибків:

- 1 – *S. typhimurium* 4414;
- 2 – *P. mirabilis* 410;
- 3 – *S. aureus* ATCC № 25923;
- 4 – *P. aeruginosa* ATCC № 27853;
- 5 – *B. subtilis* ATCC № 6633;
- 6 – *C. albicans*;
- 7 – *S. cerevisiae* 61.

Штами 1 і 2 належать до родини ентеробактерій і можуть викликати інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту людини. Золотистий стафілокок (штам 3) часто є причиною гнійно-запальних захворювань. На відміну від попередніх штамів, які є грамнегативними, він належить до грампозитивних бактерій. Псевдомонади (штам 4) часто трапляються у навколишньому середовищі, проте можуть спричинити захворювання в імунокомпрометованих людей. Штам 5 є сапрофітом, який не завдає шкоди здоров'ю людини, однак він здатний утворювати спори, як і деякі високопатогенні для людини бактерії. Штами 6 і 7 належать до мікроскопічних грибків. Кандиди (6) є патогенними для людини, а сахароміцети (7) належать до "істинних" грибів і не патогенні.

#### Підготовка речовин для дослідження

Речовини водонерозчинні. Тому спочатку наважку розчиняли у диметилформаміді (ДМФА) з таким розрахунком, щоб отримати концентрацію досліджуваної речовини 20 мг/мл. Потім додавали стерильну дистильовану воду, щоб отримати розведення у 20 разів і, відповідно, концентрацію речовини 1 мг/мл робочого розчину. Концентрація ДМФА у робочому розчині становила 5%. Речовини **1–3**, **5а**, **7**, **10**, **12–16**, **18** розчинялись у ДМФА частково або утворювали каламутні суспензії. У разі додавання дистильованої води майже всі речовини утворили суспензії. Повністю розчинилась тільки речовина **4**. Суспензії перед внесенням у лунки планшета ретельно перемішували.

### Методика визначення антимікробної активності

Антимікробну активність отриманих сполук вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових 96-лункових стерильних полістиролових планшетів та мікротитраторів Такачі. Тест-штами бактерій вирощували протягом 4 год у поживному бульйоні (ПБ) за температури +37 °С. Грибки культивували в рідкому середовищі Сабуро 18–20 год за температури +30 °С. Отримані вихідні суспензії розведені до робочої концентрації, яка була близькою до 1 000 колонієутворювальних одиниць (КУО) в 1 мл, з використанням рідких поживних середовищ – ПБ (для бактерій) та рідкого середовища Сабуро (для грибків).

У лунки одоразового стерильного полістиролового планшета вносили по 0,05 мл робочих суспензій. За допомогою титраторів Такачі готували розведення досліджуваних речовин від 1:1 (500 мкг/мл) до 1:256 (3,9 мкг/мл).

Планшети з тест-штамами бактерій інкубували у вологій камері за температури +37 °С протягом 18–20 год, а з тест-штамами грибків – при +30 °С протягом 42–44 год, після чого проведено облік результатів. Отримані дані наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Антибактеріальна та антимікотична активність досліджених речовин

Номер сполуки	<i>S. typhimurium</i> 4414	<i>P. mirabilis</i> 410	<i>S. aureus</i> ATCC № 25923	<i>P. aeruginosa</i> ATCC № 27853	<i>B. subtilis</i> ATCC № 6633	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i> 61
1	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
2	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
3	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
4	н/а	500	н/а	н/а	н/а	н/а	≤ 3,9
5a	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
5b	н/а	н/а	62,5	н/а	62,5	н/а	62,5
5c	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
5d	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а	н/а
5e	н/а	н/а	н/а	500	500	н/а	н/а
5f	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
6	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	500
7	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
8	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
9	н/а*	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
10	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	31,3
11	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
12	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
13	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
14	н/а	500	н/а	500	н/а	н/а	н/а
15	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
16	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
17	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
18	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а

Примітка: \*н/а – речовина не виявила дії у найвищій застосованій концентрації – 500 мкг/мл.

Цифри у табл. 2 означають найнижчу концентрацію речовини (мкг/мл), яка повністю пригнітила ріст тест-штаму, тобто виявила мінімальну бактеріо- або мікостатичну дію.

Більшість речовин практично не виявила антибактеріальної активності стосовно грамнегативних тест-штамів бактерій (сальмонел, протею та псевдомонад). Стосовно грампозитивних бактерій (стафілококу, спороутворювальних бактерій роду *Bacillus*) активність теж була невисокою – лише для речовини **5b** виявлено активність до обох штамів.

Сполука **4** виявила високу активність щодо справжніх грибків (штам *S. cerevisiae* 61). Вона заслуговує на увагу як можливий антимікотичний засіб. Оскільки саме ця речовина добре розчинна, то можна припустити, що модифікація сполук цієї серії для підвищення розчинності може дати позитивні результати.

**Синтез сполук 1–13.** Кип'ятили суміш 5,0 ммоль відповідного 5-арилїденроданїну, 5,5 ммоль гетероциклїчного вторинного аміну та 15 мл етанолу до практично повного видїлення сірководню (проба на папір, змочений розчином плюмбум(II) ацетату), на що потрібно було 2,0–2,5 год. Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували і перекристалїзовували з етанолу.

1. *Зїменковський Б. С., Лесюк Р. Б.* 4-Тїазолїдони. Хїмія, фізіологічна дія, перспективи. – Вінниця: Нова книга, 2004. 106 с.
2. *Lesyk R., Zimenkovsky B.* 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry // *Curr. Org. Chem.* 2004. Vol. 8. N 16. P. 1547–1578.
3. *Vicini P., Geronikaki A., Anastasia K. et al.* Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2006. Vol. 14. N 11. P. 3859–3864.
4. *Pulici M., Quartieri F.* Traceless solid-phase synthesis of 2-amino-5-alkylidene-thiazol-4-ones // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46. P. 2387–2391.
5. *Metwally M. A., Farahat A. A., Abdel-Wahab B. F.* 2-Amino-4-thiazolidinones: synthesis and reactions // *Journal of Sulfur Chemistry.* Vol. 31. N 4. P. 315–349.
6. *Singh S. P., Parmar S. S., Raman K., Stenberg V. I.* Chemistry and biological activity of thiazolidinones // *Chem. Rev.* 1981. Vol. 81. N 2. P. 175–203.
7. *Карп'як В., Федорович І., Лесюк О.* Продукти конденсації ароматичних альдегідів та роданїну у реакціях з вторинними гетероциклїчними амінами // *Вїсн. Львів. ун-ту. Сер. хїм.* 2009. Вип. 50. Ч. 2. С. 210–213.

**SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SUBSTITUTED 2-AMINO-5-ARYLIDENE-4-THIAZOLIDINONES**

**V. Karpyak<sup>1</sup>, O. Blinder<sup>2</sup>, O. Lesyuk<sup>1</sup>, P. Yagodinets<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla & Mefodiya Str. 6, UA-79005 Lviv, Ukraine;  
e-mail: vvkarpyak@gmail.com*

<sup>2</sup>*L. I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety,  
Department of Medical and Environmental Problems,  
Fedkovycha Str., 30, 58022 Chernivtsi, Ukraine*

<sup>3</sup>*Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University,  
Kotsyubyns'ky Str. 2, 58012 Chernivtsi, Ukraine*

By the interaction of 5-arylidenerhodanines with secondary heterocyclic amines – piperidine, morpholine and monosubstituted piperazines substituted 2-amino-5-arylidene-4-thiazolidinones were obtained. The synthesized compounds were studied for antibacterial and anti-mycotic activity. Such strains of microorganisms were used: *S. typhimurium* 4414, *P. mirabilis* 410, *S. aureus* ATCC № 25923, *P. aeruginosa* ATCC № 27853, *B. subtilis* ATCC № 6633, *C. albicans* and *S. cerevisiae* 61.

5-Benzylidene-2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-thiazol-4-one showed high activity against *S. cerevisiae* strain 61 and can be used as antimycotic agent.

*Key words:* 5-arylidenerhodanines, piperidine, morpholine, monosubstituted piperazines, antibacterial and antimycotic activity.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2014

Прийнята до друку 30.12.2014