

УДК 547.789+547.794:576.8.06

Н.А. Кравченя, Т.Н. Пыжик, Т.Н. Соколова

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 5-НИТРОТИАЗОЛА И 1, 3, 4-ТИАДИАЗОЛА

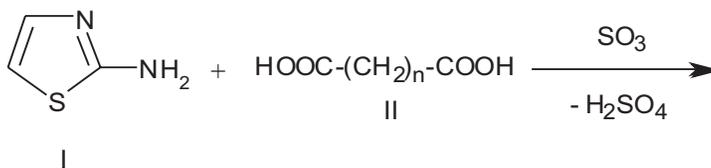
На основе полученных нами ранее моноамидов дикарбоновых кислот и 2-амино-5-Н- или алкил-1, 3, 4-тиадиазолов осуществлен синтез в oleуме при 60–70 °С N-(5-нитротиазол-2-ил)-N¹-(5-Н- или алкил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил)диамидов дикарбоновых кислот. Используемые в качестве субстратов 5-нитротиазол-2-иламиды адипиновой и глутаровой кислот получены взаимодействием 2-аминотиазола соответственно с адипиновой и глутаровой кислотами в oleуме при 50–70 °С и последующим нитрованием нитратом аммония при 25–30 °С. 2-амино-5-Н- или алкил-1, 3, 4-тиадиазолы получены путем гидролиза в разбавленной соляной кислоте синтезированных 5-Н- или алкил-2-ациламино-1, 3, 4-тиадиазолов. В опытах *in vitro* установлено, что некоторые из синтезированных диамидов дикарбоновых кислот обладают более выраженной, чем противомикробный препарат нитазол, бактериостатической активностью, а также широким спектром антибактериального действия, что не исключает возможности их использования в качестве бактериостатиков.

Ключевые слова: диамиды дикарбоновых кислот, синтез, нитазол, бактериостатическая активность.

Ранее нами синтезированы алкандиоилдиамиды, в состав которых в качестве амидных фрагментов входит 5-нитротиазол и различные алифатические, ароматические или гетероциклические системы. Некоторые из этих диамидов обладают *in vitro* бактериостатической активностью, не уступающей фармакопейному противомикробному препарату нитазолу [1, с. 36–37; 2, с. 61–63]. С целью дальнейшего поиска противомикробных средств в ряду алкандиоилдиамидов мы синтезировали ряд соединений, структура каждого из которых является комбинацией 5-нитротиазола и соответствующих производных 1, 3, 4-тиадиазола, (таблица 1). С учетом того, что многие производные 1, 3, 4-тиадиазола обладают бактерицидной активностью [3, с. 28–32], а 2-амино-5-этил-1, 3, 4-тиадиазол является структурным компонентом этазола [4, с. 247–248], избранный нами подход представляется обоснованным. В качестве связующих звеньев для указанных гетероциклов использованы фрагменты глутаровой и адипиновой кислот. В настоящей работе представлены результаты синтеза N-(5-нитротиазол-2-ил)-N¹-(5-Н- или алкил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил)алкандиоилдиамидов (V_{a-g}) и результаты микробиологических исследований их активности.

Экспериментальная химическая часть. Синтез соединений (V_{a-g}) осуществляли в два этапа.

На первом этапе проводили реакцию 2-аминотиазола (I) с дикарбоновой кислотой (II) в oleуме с последующим нитрованием тиазолового фрагмента азотной кислотой. На втором – полученный моно-(5-нитротиазол-2-ил)глутарил- или адипиламид (III) выделяли, очищали и проводили реакцию с 2-амино-5-R-1, 3, 4-тиадиазолом (IV) в oleуме по схеме:



Кравченя Николай Антонович, канд. биол. наук, проф., проф. каф. материаловедения и ресурсосберегающих технологий ГрГУ им. Янки Купалы (Гродно).

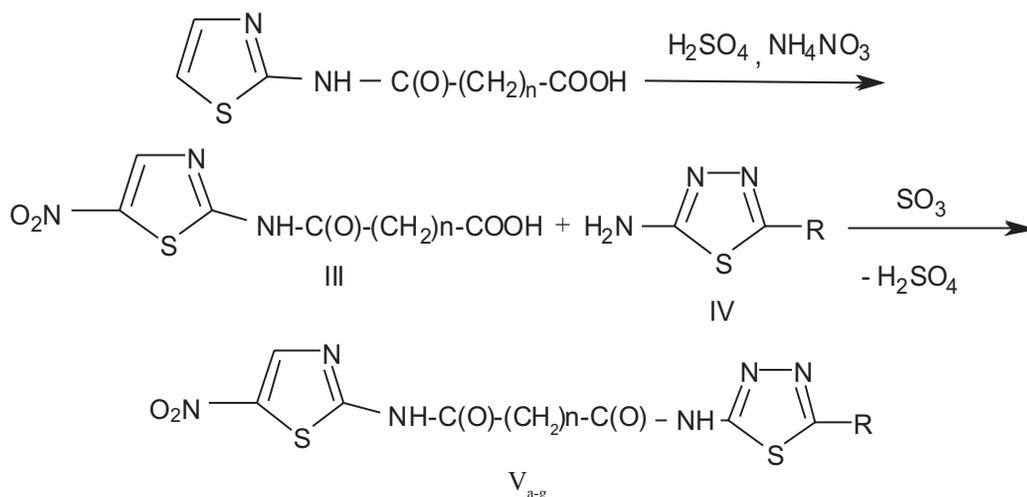
Адрес для корреспонденции: ул. Комарова, 3, 230015, г. Гродно, Беларусь; e-mail: sakalova@tut.by

Пыжик Тамара Николаевна, канд. биол. наук, доц., доц. каф. материаловедения и ресурсосберегающих технологий ГрГУ им. Янки Купалы (Гродно).

Адрес для корреспонденции: ул. Комарова, 3, 230015, г. Гродно, Беларусь; e-mail: sfinks53@mail.ru

Соколова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. микробиологии ГрГМУ (Гродно).

Адрес для корреспонденции: ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Беларусь; e-mail: sakalova@tut.by



V_a : R = H, n = 3; V_b : R = CH_3 , n = 3; V_c : R = C_2H_5 , n = 3; V_d : R = C_4H_9 , n = 3; V_e : R = C_2H_5 , n = 4; V_f : R = C_4H_9 , n = 4; V_g : R = C_5H_{11} , n = 4.

Синтез моно-(5-нитротиазол-2-ил)амида глутаровой кислоты (III, n = 3).

К смеси, состоящей из 25 г (190 ммоль) глутаровой кислоты (II) и 10 мл 20%-го олеума, прибавляли при перемешивании 20 г (147 ммоль) гидрохлорида 2-аминотиазола (I), затем порциями прибавляли 25 мл 20%-го олеума, поддерживая при этом температуру 50–70 °С. Реакционную массу перемешивали 10 мин, охлаждали до 25–30 °С и в течение 60 мин прибавляли 13,2 г (165 ммоль) нитрата аммония или эквивалентное количество нитрата натрия, после чего выливали при интенсивном перемешивании на 500 мл воды со льдом. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 3–4 раза водой, высушивали. Синтезированный моно-(5-нитротиазол-2-ил)амид глутаровой кислоты (III, n = 3), массой 32 г (84 %) перекристаллизовывали из 30%-й уксусной кислоты и получали целевой продукт (III) массой 28 г (74 %), с температурой плавления 233–235 °С.

Аналогично из гидрохлорида 2-аминотиазола массой 20 г (146 ммоль) и адипиновой кислоты массой 27 г (185 ммоль) получали 30 г (75 %) технического или 20 г (50 %) перекристаллизованного из 40–50%-й уксусной кислоты моно-(5-нитротиазол-2-ил)амида адипиновой кислоты с температурой плавления 195–196 °С (III, n = 4).

Синтез 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазола (IV).

Все производные тиадиазола (IV) синтезированы по схеме, включающей взаимодействие тиосемикарбазида с карбоновыми кислотами, содержащими углеводородные радикалы R, (таблица 1), гидролиз полученного 5-R-2-ациламино-1,3,4-тиадиазола [5, с. 1259–1260] кипячением реакционной массы в 10%-й соляной кислоте в течение одного часа [6, с. 24–29], нейтрализацию концентрированным раствором аммиака и выделение (IV).

Синтез N-(5-нитротиазол-2-ил)-N'-(5-H-или алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) глутариламида (V_a).

К смеси, состоящей из 2,0 г (7,7 ммоль) (III, n = 3) и 2,0 мл 20%-го олеума, прибавляли при перемешивании 0,85 г (8,40 ммоль) (IV), нагревали до 60–70 °С и перемешивали 30 мин. Затем смесь охлаждали до 20–30 °С, выливали на 200–300 мл воды, фильтровали, промывали водой, высушивали и получали 2,5 г (95 %) технического (V_a). После перекристаллизации из 90%-й уксусной кислоты получали 1,5 г (57 %) (V_a). Температура плавления полученного продукта 280 °С (с разложением).

Описанный метод использовали для получения соединений (V_{b-g}). Характеристики полученных соединений приведены в таблице 1. Их состав и чистота установлены элементным

анализом и хроматографией.

Таблица 1 – Диамиды дикарбоновых кислот

Соединение	R	n	R _f	T _{пл.} °C	Выход, %	Найдено			Вычислено			Брутто- формула
						C	H	N	C	H	N	
V _a	H	3	0,77	280 (разл.)	57	35,2	2,94	24,5	35,1	2,92	24,6	C ₁₀ H ₁₀ N ₆ O ₄ S ₂
V _b	CH ₃	3	0,76	263-5	55	35,9	3,40	23,5	35,8	3,37	23,6	C ₁₁ H ₁₂ N ₆ O ₄ S ₂
V _c	C ₂ H ₅	3	0,75	255-6	67	39,1	3,80	22,6	38,9	3,79	22,7	C ₁₂ H ₁₄ N ₆ O ₄ S ₂
V _d	C ₄ H ₉	3	0,72	223-4	72	42,3	4,51	21,0	42,2	4,52	21,1	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O ₄ S ₂
V _e	C ₂ H ₅	4	0,74	265 (разл.)	69	40,3	4,19	21,8	40,2	4,16	21,9	C ₁₃ H ₁₆ N ₆ O ₄ S ₂
V _f	C ₄ H ₉	4	0,75	229-30	66	43,9	4,90	20,2	43,7	4,85	20,4	C ₁₅ H ₂ N ₆ O ₄ S ₂
V _g	C ₅ H ₁₁	4	0,75	198-9	70	45,0	5,21	19,6	45,1	5,16	19,7	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ O ₄ S ₂

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинке Silufol UV-254 («Kavalier», Czechoslovakia) в системе нитробензол:бутанол:этанол (5:2:1). Хроматограммы проявляли парами аммиака.

Экспериментальная биологическая часть. Бактериостатическую активность синтезированных соединений по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам изучали методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) выражали в мкг/мл.

Таблица 2 – Бактериостатическая активность соединений V_{a-g}

Соединение	МПК, мкг/мл					
	<i>Staph. aureus</i> 209 P	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Eschericia Coli</i> K-12	<i>Proteus morganii</i>	<i>Micrococcus lysodeikticus</i>
Нитазол	103	51	207	*	*	103
V _a	*	32	*	250	*	*
V _b	*	32	*	125	250	*
V _c	65,2	*	*	32	250	250
V _d	*	125	*	32	*	500
V _e	*	*	*	16	*	*
V _f	250	*	*	125	*	*
V _g	*	*	62,5	250	*	*

В качестве контроля использовали растворы с фармакопейным препаратом нитазол. Приведенные в таблице 2 данные показывают, что синтезированные диамиды дикарбоновых кислот, содержащие нитразоловый и тиadiaзоловый циклы, обладают избирательной и в ряде случаев более выраженной, чем нитазол, бактериостатической активностью. Выявленный нами достаточно широкий спектр действия не исключает возможности использования полученных соединений в качестве бактериостатиков. Безусловный интерес в этом плане представляет

* МПК более 1000 мкг/мл.

перспектива дальнейших исследований их противопротозойной активности, поскольку нитазол, являясь структурным аналогом (III, n = 3 и III, n = 4) компонентов полученных соединений, успешно применяется для лечения протозойных инфекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соколова, Т.Н. Синтез и противомикробная активность производных 5-нитротиазола / Т.Н. Соколова, Н.А. Кравченя // Хим.-фарм. журн. 1993. – № 3. – С. 36–37.
2. Соколова, Т.Н. Синтез и изучение противомикробной активности N-(нитротиазол-2-ил)-N¹-гетерил-или бензолсульфонилглутарилдиамидов / Т.Н. Соколова, Н.А. Кравченя // Известия НАН Беларуси. – 1993. – № 4. – С. 61–63.
3. Zee-Cheng, R.K.J. Antileukemic activity of substituted ureidothiazoles, ureidothiadiazoles and related compounds / R.K.J. Zee-Cheng, C.C. Cheng // J. Med. Chem. – 1979. – Т. 22. – № 1. – P. 28–32.
4. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – Вильнюс: Гамта, 1993. – Ч. 2. – С. 247–248.
5. Кравченя, Н.А. Способ получения 5-замещенных 2-ациламино-1,3,4-тиадиазолов / Н.А. Кравченя // Хим.-фарм. журн. – 1985. – № 10. – С. 1259–1260.
6. Цуркан, О.О. Синтез і дослідження деяких амінотіадіазолів / О.О. Цуркан, Т.С. Цуркан // Фармацевтичний журн. – 1973. – № 6. – С. 24–29.

Поступила в редакцию 05.07.12.

N-(5-nitrothiazole-2-yl)-N¹-(5-H or alkyl-1,3,4-thiadiazole-2-yl) diamides of dicarboxylic acids synthesis is discussed in the paper. In the in vitro experiments it has been demonstrated that some of the resulting diamides are more pronounced than nitasol bacteriostatic activity, as well as broad antibacterial action, which does not exclude the possibility of their use as a bacteriostatic.

Keywords: diamides of dicarboxylic acids, syntheses, nitasol, bacteriostatic activity.



Вниманию авторов!

В научном, производственно-практическом журнале

«Вестник Гродзенскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя Янкі Купалы.
Серыя 5. Эканоміка. Сацыялогія. Біялогія»

по научному направлению «биология»
предлагаются следующие рубрики:

ботаника, зоология, физиология животных, физиология человека, гистология, материальные условия жизни, биохимия, молекулярная биология, биофизика, общая экология, гидробиология, экологическое воспитание и экологическое образование.