

УДК 547.869 + 615.28

АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ 2-АРИЛ-2,3-ДИГІДРО-4Н-[1,3]ТІАЗИНО[3,2-а]БЕНЗИМІДАЗОЛ-4-ОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

В.М.Брицун, Н.О.Вринчану*, Н.М.Денисюк*, Ю.М.Максимов*, М.О.Лозинський

Інститут органічної хімії НАН України,
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: ioch@bpci.kiev.ua

* Інститут фармакології і токсикології АМН України

Ключові слова: 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-они;
3-(1Н-бензо[d]імідазол-2-сульфаніл)-3-фенілпропанова кислота;
4-феніл-1-[3-(1Н-бензо[d]імідазол-2-ілсульфаніл)-3-фенілпропанол]тіосемікарбазид;
антимікробна і мікостатична активність

Синтезовано ряд 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів та їх похідних. Встановлено, що сполуки проявляють високу антибактеріальну дію до *S.aureus* і *E.coli*.

ANTIMICROBIC PROPERTIES OF 2-ARYL-2,3-DIHYDRO-4H-[1,3]THIAZINO[3,2-a]BENZIMIDAZOL-4-ONES AND THEIR DERIVATIVES

V.M.Britsun, N.A.Vrynchanu, N.N.Denysyuk, Yu.N.Maximov, M.O.Loziński

The number of 2-aryl-2,3-dihydro-4H[1,3]-thiazino[3,2-a]benzimidazol-4-ones and their derivatives has been synthesised. These compounds have shown to reveal a high antimicrobial activity against *S.aureus* and *E.coli*.

АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ 2-АРИЛ-2,3-ДИГІДРО-4Н-[1,3]ТІАЗИНО[3,2-а]БЕНЗИМІДАЗОЛ-4-ОНІВ І ЇХ ПРОИЗВОДНИХ

В.М.Брицун, Н.А.Вринчану, Н.Н.Денисюк, Ю.Н.Максимов, М.О.Лозинський

Синтезовано ряд 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів та їх похідних. Установлено, що дані сполуки проявляють високу антимікробну активність по отношению до *S.aureus* і *E.coli*.

Похідним 1,3-тіазину притаманні різноманітні види біологічної активності. Вони можуть використовуватися як пестицидні (гербіцидні [1], фунгіцидні [2, 3], антигельмінтні [4]) препарати і лікарські (протисудомні [5], анальгетичні [6], протипухлинні [7] та антибактеріальні [8]) засоби. У зв'язку з цим пошук нових методів синтезу і дослідження фізіологічної активності конденсованих гетероциклів, які містять 1,3-тіазинове кільце, є перспективним напрямком у сучасній органічній хімії і фармакології.

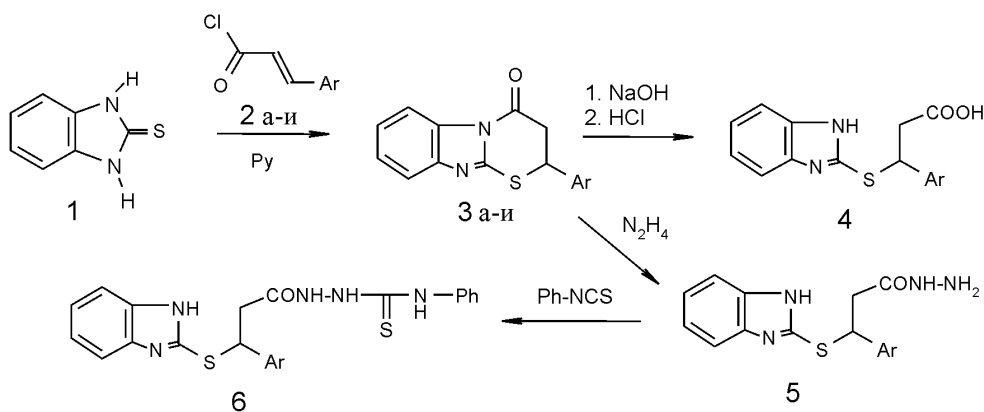
Недавно нами було розроблено загальний метод синтезу 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів 3а-и, який полягає у взаємодії 2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-2-тіону 1 з 3-арил(гетерил)-2-пропеноілхлоридами (2а-и) в суміші бензол-піридин [9-11].

Достоїнствами розробленого нами одностадійного синтезу 4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів 3 є доступність вихідних речовин, одностадійність синтезу, технологічність проведення експерименту, високі виходи (67-82%) та можливість широкого варіювання замісників, які зна-

ходяться в положенні 2 тіазинового кільця. Нами було також встановлено, що 4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-они 3 проявляють високу гербіцидну дію і є малотоксичними сполуками — ЛД₅₀ речовини 3а для білих мишей складає 3200 мг/кг, а ЛД₅₀ 3є — 3890 мг/кг [11].

Продовжуючи дослідження, в даній роботі ми синтезували ряд [1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів 3а-и та похідних 2-меркаптобензімідазолу 4-б (схема) і дослідили їх антимікробні та антигрибкові властивості. Антимікробна дія синтезованих сполук вивчалась по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій — стафілокока золотистого (*S. aureus* ATCC 25923), кишкової і синьогнійної паличок (*Ps. aeruginosa* ATCC 27853 і *E. coli* ATCC 25922), а також по відношенню до дріжджоподібного гриба (*C. albicans* NTCC 885/653).

Результати дослідження антимікробної активності синтезованих сполук наведені в таблиці. Отримані дані свідчать, що з 12 сполук 3 виявили значну антимікробну активність — 3з і 3и по відношенню до стафілокока (МПК = 2,5 мкг/мл), 3д — по відношенню до кишкової палички (МПК



2, 3 Ar = C₆H₅ (а); 4-CH₃OC₆H₄ (б); 4-O₂NC₆H₄ (в); 3-O₂NC₆H₄ (г);
3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (д); 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (е); 4-ClC₆H₄ (є); 4-FC₆H₄ (ж);
3,4-ClC₆H₃ (з); 2-тієніл (и); 4,5,6 Ar = C₆H₅

Схема

= 5 мкг/мл). Активність речовин 3з і 3и по відношенню до *S. aureus* за рівнем МПК близька до цефтазидиму і цефоперазону (відповідно 8 і 4 мкг/мл), а активність 3д щодо *E. coli* — до МПК ампіциліну (2-8 мкг/мл) [12]. Жодна сполука в концентраціях, при яких проводились дослідження, не показала інгібуючої дії на ріст та розмноження сльогнійної палички та гриба *C. albicans*.

Продукти розщеплення 1,3-тіазинового кільця [1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів — 3-(1Н-бензо[д]імідазол-2-ілсульфаніл)-3-фенілпропанова кислота 4 і 4-феніл-1-[3-(1Н-бензо[д]імідазол-2-ілсульфаніл)-3-фенілпропанойл]тіосемікарбазид 6 показали відсутність виразної антимікробної дії по відношенню до тест-мікроорганізмів (МПК > 20 мкг/мл).

Таким чином, подальше варіювання замісників у положенні 2 4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів є перспективним методом для пошуку нових високоефективних антимікробних засобів.

Експериментальна хімічна частина

Спектри ЯМР ¹Н записані на приладі “Varian VXR-300”, робоча частота — 300 МГц, у розчині ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — ТМС. ІЧ-спектри зареєстровані на приладі UR-20 в таблетках КВр.

Методи синтезу, температури плавлення, дані елементного аналізу і спектри ЯМР ¹Н 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів (3а, б, г, ж, и) і 3-(1Н-бензо[д]імідазол-2-сульфаніл)-3-фенілпропанової кислоти (4) наведені в роботах [9, 13].

2-(4-Нітрофеніл)-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-он (3в). Синтезований за методом [9]. Вихід — 78%. Т.пл. — 237-239°C (із піридину). Знайдено, %: С — 58,94; Н — 3,68; N — 13,06. С₁₆Н₁₁Н₃О₃С. Обчислено, %: С — 59,07; Н — 3,41; N — 12,92. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 3,52 м (1Н, Н-3); 3,87 м (1Н, Н-3); 5,59 м (1Н, Н-2); 7,37 м (2Н, Ar); 7,62 м (1Н, Ar); 7,81 д (2Н, 4-O₂NC₆H₄,

Таблиця

Антимікробна дія сполук 3а-и, 4, 6 (МПК, мкг/мл)

Сполука	Мікроорганізми*			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> NTCC 885/653
3а	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3б	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3в	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3г	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3д	> 20,0	5,0	> 50,0	> 50,0
3е	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3є	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3ж	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3з	2,5	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3и	2,5	> 10,0	> 50,0	> 50,0
4	> 20,0	> 20,0	> 20,0	> 20,0
6	> 20,0	> 20,0	> 20,0	> 20,0

* МПК цефтазидиму і цефоперазону по відношенню до *S. aureus* складає відповідно 8 і 4 мкг /мл, МПК ампіциліну щодо *E. coli* - 2-8 мкг/мл [12].

J 8,4); 8,16 м (1H, Ar); 8,29 д (2H, 4-O₂NC₆H₄, J 8,4). ІЧ-спектр : 3100, 1720 (C=O), 1610 (C=N), 1530, 1490, 1450, 1350, 1310.

2-(3,4-Дихлорфеніл)-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-он (3з). Вихід — 69%. Т.пл. — 188-190°C (із нітрометану). Знайдено, %: С — 54,82; Н — 3,05; N — 8,25. С₁₆H₁₀Cl₂N₂OS. Обчислено, %: С — 55,03; Н — 2,89; N — 8,02. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3,44 м (1H, H-3); 3,87 м (1H, H-3); 5,44 м (1H, H-2); 7,38 м (2H, Ar); 7,52 дд (1H, 3,4-C₆H₃Cl₂, J₁ 8,5, J₂ 1,7); 7,63 м (1H, Ar); 7,73 д (1H, 3,4-C₆H₃Cl₂, J 8,5); 7,85 д (1H, 3,4-C₆H₃Cl₂, J 1,7); 8,15 м (1H, Ar). ІЧ-спектр : 3100, 2900, 1710 (C=O), 1610 (C=N), 1485, 1450, 1410, 1360, 1340.

Гідрозид 3-(1H-бензо[d]імідазол-2-ілсульфаніл)-3-фенілпропанової кислоти (5). Розчин 10 ммоль тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-ону 3а і 12 ммоль гідрозидомоногідрату в 20 мл етанолу кип'яють протягом 1 год, охолоджують і відфільтровують гідрозид 5. Вихід — 86%. Т.пл. — 139-142°C (із етанолу). Знайдено, %: С — 61,26; Н — 5,37; N — 17,69. С₁₆H₁₆N₄OS. Обчислено, %: С — 61,52; Н — 5,16; N — 17,93. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,92 м (2H, H-2); 4,12 уш.с (2H, NH₂); 5,40 м (1H, H-3); 7,14-7,52 м (9H, C₆H₅ H бензімідазол); 9,08 с (1H, CONH); 12,03 уш.с. (1H, NH бензімідазол).

4-Феніл-1-[3-(1H-бензо[d]імідазол-2-ілсульфаніл)-3-фенілпропанол]тіосемікарбазид (6). Розчин 5 ммоль гідрозиду 5 і 6 ммоль фенілізотіоціанату в 20 мл етанолу кип'яють на протязі 1 год, охолоджують і відфільтровують осад 6. Вихід — 78%. Т.пл. — 187-190°C (із етанолу). Знайдено, %: С — 61,53; Н — 4,89; N — 15,90. С₂₃H₂₁N₅OS₂. Обчислено, %: С — 61,72; Н — 4,73; N — 15,65. Спектр ЯМР ¹H,

δ, м.д.: 3,14 м (2H, H-2); 5,38 м (1H, H-3); 7,15-7,58 м (14H, 2C₆H₅ + H бензімідазол); 9,38 уш. с (1H, CS-NH-Ar); 9,63 с (1H, CONH-NH); 10,19 уш. с (1H, CONH); 12,64 с (1H, NH бензімідазол).

Експериментальна біологічна частина

Дослідження антимікробної дії синтезованих сполук проводили згідно з рекомендаціями National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M-27A і M-38P [14, 15] з встановленням мінімальної пригнічувальної концентрації (МПК). Чутливість мікроорганізмів визначали методом макророзведень у рідкому соєвому середовищі.

Антимікробну дію вивчали по відношенню до бактерій *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853 та дріжджо-подібного гриба *C. albicans* ATCC 885/653. Густота інокуляту складала для бактерій 5,0x10⁵ КУО/мл, для грибів — 1,0-2,0x10⁴ КУО/мл середовища. Мікроорганізми інкубували при 35°C на протязі 24 год. За МПК приймали найменше розведення речовин, при якому візуально відсутній ріст мікроорганізмів.

Висновки

1. Синтезовано нові 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-они та їх похідні і охарактеризовано їх фізико-хімічні властивості.

2. Досліджено антимікробну дію синтезованих сполук. Встановлено, що цей клас речовин виявляє антибактеріальну активність по відношенню до золотистого стафілокока та кишкової палички і є перспективним для подальших досліджень у цьому напрямку.

Література

1. Fischer R., Lieb F., Ruther M., Stetter J., Erdelen C., U.Wachendorff-Neumann, M.Dollinger, Ger. Pat. 4243818 (1994) // С. А., 121, 134136z (1994).
2. Рожкова Н.К., Завьялова Л.В., Ахмедова С. и др. Фунгициды / Ред. Н.Н.Мельников. — Ташкент: Изд. АН Узб.ССР, 1980. — С. 94 // С. А. — 1981. — 94. — 78267.
3. Gilkerson T., Jennens D.C., Coombs M.E. // Eur. Pat. Appl. 245,901 (1986); С. А. — 1988. — 108. — 131835x.
4. Varsanyi D., Aufderhaar E. — Swiss 593,956 (1977) // С. А. — 1978. — 88. — 121220x.
5. Оганисян А.Ш., Норабян А.С., Джагацпанян И.А., Акопян А.Г. // Хим.-фарм. журн. — 2001. — 35 (3). — С. 9-13.
6. Kubo K., Ito N., Isomura Y. et al. // Chem. Pharm. Bull. — 1979. — 27. — P. 2372-2375 // С. А. — 1979. — 92. — 128832q.
7. Брукштус А., Тумкявичус С. // ХГС. — 2000. — №6. — С. 854-6.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х.: Торсинг, 1998. — Т. 2. — С. 244.
9. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // ХГС. — 2003. — №7. — С. 1103-1108.
10. Брицун В.М., Єсипенко А.М., Боднар В.М., Лозинський М.О. // Укр. хім. журн. — 2002. — Т. 68 (11). — С. 52-56.
11. Брицун В.М., Швартау В.В., Петренко В.С., Лозинський М.О. // Фізіологічно активні речовини. — 2002. — №2 (34). — С. 30-32.
12. Conte J.E., Barriere S.L. // Manual of antibiotics and infectious diseases. — Philadelphia.: Lea & Febiger, 1988. — P. 142-145.
13. Брицун В.Н., Єсипенко А.Н., Чернега А.Н., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2005. — Т. 41, Вып. 1. — С. 109-114.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard Document M27-A. NCCLS. — Villanova, PA, 1997.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards (1997). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of conidium — forming filamentous fungi. Proposed Standard M38 - P. NCCLS. — Wayne, PA, 1997.

Надійшла до редакції 15.07.2005 р.