

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 54.057:616-002.5:547.461.2

## СИНТЕЗ І ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА АКТИВНІСТЬ N'-АРИЛАЛКІЛ- ТА ГЕТЕРИЛАЛКІЛАМІДІВ N-4- (АДАМАНТИЛ-1)-ТІАЗОЛІЛ-2-ОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ

І.В.Українець, Махер Амер, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко, Т.В.Алексеева

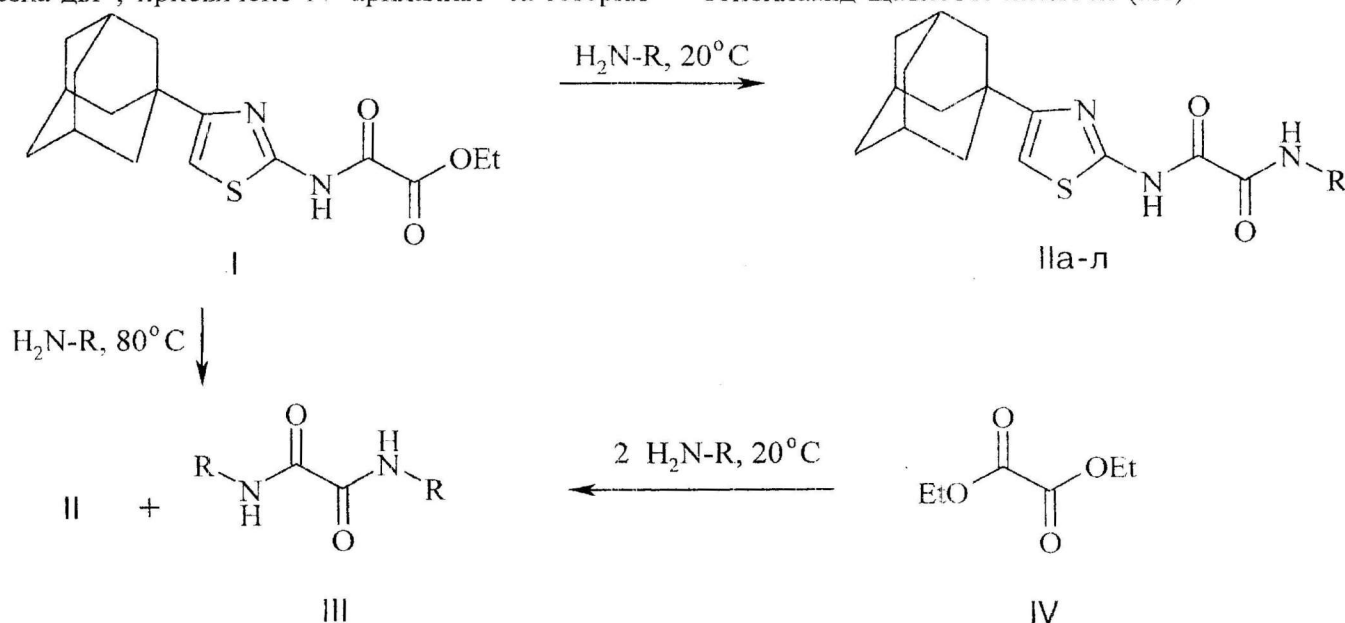
Національна фармацевтична академія України

Проведено детальне вивчення реакції амідування етилового ефіру N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти арилалкіл- та гетерилалкіламінами. Теоретично обґрунтована та експериментально підтверджена можливість перебігу зазначеної реакції за участю карбонільних атомів вуглецю як складноєфірної, так і гетериламідної групи. Підібрані умови, які дозволяють одержувати N'-R-заміщені амідів N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти з препаративно високими виходами. Вивчена антимікробна активність синтезованих речовин по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294.

При вивченні біологічних властивостей N'-алкіламідів N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти нами раніше відмічалась їх висока протитуберкульозна активність [3]. Служачи продовженням досліджень в цій області, наше повідомлення, мета якого — визначення закономірностей зв'язку “структура — протитуберкульозна дія”, присвячене N'-арилалкіл- та гетерил-

алкіламідам N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти (IIa-л).

Синтез цільових амідів IIa-л здійснено за відомою методикою [3], тобто амідуванням етилового ефіру N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти (I) відповідними первинними амінами. В той же час більш детальне вивчення зазначеної реакції дозволило виявити деякі цікаві особливості її перебігу. Так, проведення синтезу при нагріванні, наприклад, в киплячому етанолі, приводить до помітного утворення симетричних діалкіламідів щавлевої кислоти (III), що можна досить легко встановити за допомогою спектроскопії ЯМР чи хромато-мас-спектрометрії. Дослідження, проведені нами на прикладі бензиламіну (рис. 1), показують, що при використанні надлишку алкіламіну вміст амідів III поступово зростає: так якщо через 15 хв співвідношення амідів II та III в реакційній суміші складає 4:1 при повній відсутності вихідного ефіру I, то через 60 хв продуктом реакції є практично чистий діалкіламід щавлевої кислоти (III).



II: а R = -CH<sub>2</sub>-Ph; б R = -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F (4); в R = -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl (2); г R = -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl (4); д R = піпероніл  
е R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph; ж R = фурфурил; з R = тетрагідрофурфурил; и R = 2-піколін; к R = 3-піколін; л R = 4-піколін

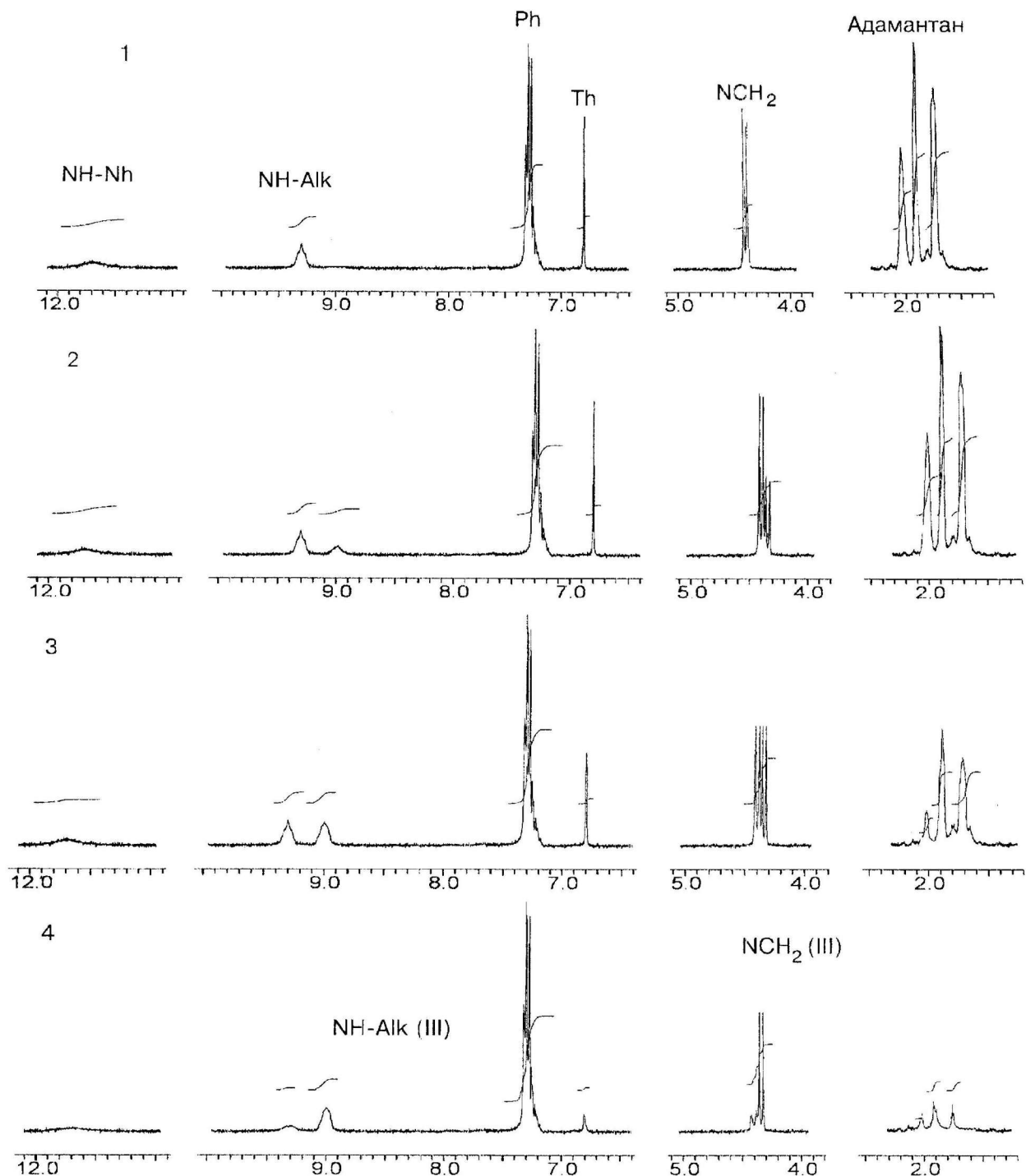


Рис. 1. Спектри ПМР: чистого аміду IIa (1); продуктів реакції ефіру I з 3-кратним надлишком бензиламіну в киплячому етанолі через 15 хв (2), через 30 хв (3) та через 60 хв (4).

Дещо прояснюють такий несподіваний перебіг досліджуваної реакції проведені нами за методом АМІ [7] квантово-хімічні розрахунки, згідно з якими заряд на атомі вуглецю карбонілу в амідній групі вищий, ніж в складноєфірній (рис. 2). Аналогічний ефект спостерігався також і у випадку етилових ефірів оксанілових кислот, а його причиною були порушення взаємодії неподіленої пари електронів атома азоту з  $\pi$ -електронами карбонільної групи внаслідок акцепторного впливу арильного замісника [4]. Очевидно, що таке пояснення можна застосувати і для ефіру I, оскільки

циклічна система тіазолу також носить ароматичний характер [1].

З наведених вище розрахунків випливає, що нуклеофіли повинні атакувати етиловий ефір N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти (I), перш за все, по карбонільному атому вуглецю амідного угруповання. Однак реакційна здатність похідних карбонових кислот по відношенню до якогось певного нуклеофілу залежить не тільки від електронодонорних чи акцепторних властивостей групи X (у нашому випадку це NH-Nt та OEt), але й від відносної здатності цього замісника

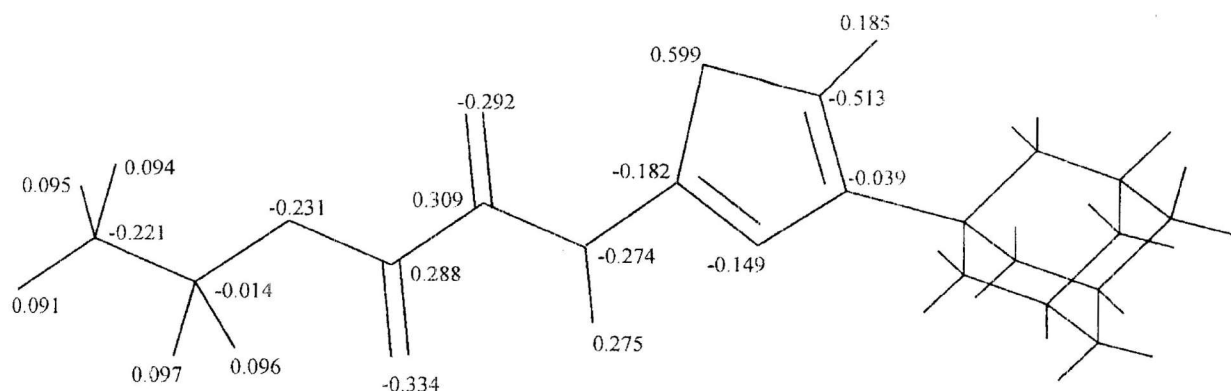


Рис. 2. Заряди на атомах найбільш стабільного конформера ефіру I, розраховані за методом AM1 (повна оптимізація геометричної структури проведена методом молекулярної механіки [5], заряди на атомах адамантану випущені).

виступати в якості покидаючої групи, оскільки (наприклад, при утворенні амідів) відщеплення покидаючої груп є повільною, тобто швидкість-лімітуючою стадією [2]. Група RNH<sup>+</sup> в ряду активності покидаючих груп поступається RO<sup>-</sup>, що у випадку досліджуваної нами реакції є визначальним фактором і амідування ефіру I, принаймні еквімолярними кількостями алкіламінів та при кімнатній температурі, перебігає переважно за складноефірною групою з утворенням відповідних N<sup>+</sup>-R-заміщених амідів N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти (II).

Всі синтезовані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини, їх будова підтверджена даними елементного аналізу та спектрами ПМР (табл. 1, 2).

Антимікробна активність N<sup>+</sup>-арилалкіл- та гетерилалкіламідів N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти (IIa-л) вивчена ученими Національного інституту алергічних та інфекційних захворювань Міністерства охорони здоров'я США (контракт №01-AI-45246) радіометричним методом [6, 8-10] згідно з програмою ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition&Coordinating Fa-

cility) по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Порівняльний аналіз протитуберкульозних властивостей досліджуваних сполук (табл. 3) свідчить, що заміна алкільного замісника [3] на арилалкільний в більшості випадків призводить до суттєвого зниження (аміди IIa-в,е) і навіть до повної втрати (амід IIд) активності. Лише N<sup>+</sup>-4-хлорбензиламід N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти (IIг) пригнічує ріст мікобактерій туберкульозу на 98% при мінімальній інгібуючій концентрації 3,13 мкг/мл. З групи гетерилалкіламідів на увагу заслуговують фурфурил- (IIж) та тетрагідрофурфурил- (IIз) амід. Цікаво, що їх протитуберкульозні властивості практично однакові, тобто відновлення фуранового кільця на активність майже не впливає.

**Експериментальна частина**

Спектри ПМР синтезованих речовин зареєстровані на спектрометрі Varian Mercury-VX-200, робоча частота — 199,97 МГц, розчинник — ДМСО-D<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — ТМС.

**N<sup>+</sup>-Арилалкіл- та гетерилалкіламіди N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти (IIa-л). Загальна методика одержання.** До розчину 3,34 г

Таблиця 1

Характеристики N<sup>+</sup>-арилалкіл- та гетерилалкіламідів N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти (IIa-л)

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
IIa	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	182-184	66,70	6,52	10,87	66,81	6,37	10,62	90
IIб	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	167-169	63,77	5,71	10,22	63,90	5,85	10,16	84
IIв	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	170-172	61,64	5,60	9,71	61,46	5,63	9,77	88
IIг	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	188-190	61,66	5,74	9,63	61,46	5,63	9,77	83
IIд	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	159-161	62,98	5,60	9,74	62,85	5,73	9,56	87
IIе	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	155-157	67,31	6,53	10,38	67,45	6,64	10,26	78
IIж	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	171-173	62,44	6,18	10,77	62,32	6,01	10,90	90
IIз	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	167-169	61,80	6,83	10,65	61,67	6,99	10,79	81
IIи	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	185-187	63,77	6,22	14,00	63,61	6,10	14,13	79
IIк	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	209-211	63,54	6,13	14,18	63,61	6,10	14,13	92
IIл	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	150-152	63,73	6,21	14,22	63,61	6,10	14,13	86

Таблиця 2

Спектри ПМР амідів Па-л,  $\delta$ , м.д.

Сполука	NH-Ht (1H, с)	NH-R (1H, т)	Наром тiazолу (1H, с)	Надамантану			R
				$\gamma$ (3H)	$\delta$ (6H)	$\beta$ (6H)	
IIIa	11,72	9,30	6,80	2,02	1,89	1,70	7,37-7,15 (5H, м, Наром) 4,31 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )
IIIб	11,89	9,48	6,82	2,01	1,89	1,72	4,34 (2H, м, 3,5-H); 7,12 (2H, м, 2,6-H); 4,39 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )
IIIв	12,12	9,57	6,85	2,01	1,90	1,71	7,51-7,27 (4H, м, Наром); 4,47 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )
IIIг	12,00	9,51	6,83	2,02	1,91	1,72	7,35 (4H, д.д., Наром); 4,37 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )
IIIд	10,63	9,39	6,84	2,03	1,90	1,71	6,00 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O); 7,21-6,59 (3H, м, Наром); 4,30 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )
IIIе	12,09	9,09	6,82	2,00	1,87	1,71	7,30-7,12 (5H, м, Наром); 3,39 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ); 2,81 (2H, т, CH <sub>2</sub> Ph)
IIIж	12,48	9,52	6,80	2,01	1,91	1,70	7,58 (1H, д, 5-H); 6,40 (1H, т, 4-H); 6,28 (1H, д, 3-H); 4,39 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )
IIIз	12,12	8,94	6,84	2,01	1,90	1,71	3,96 (1H, кв, CHO); 3,68 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 3,22 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,79-1,65 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHO) перекриваються $\beta$ - і $\gamma$ -протонами адамантану
IIIи	12,00	9,41	6,83	2,02	1,90	1,72	8,51 (1H, д, 6-H); 7,75 (1H, т, 5-H); 7,30 (2H, м, 3,4-H); 4,50 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )
IIIк	12,02	9,52	6,82	2,01	1,91	1,70	8,60 (1H, с, 2-H); 8,40 (1H, д, 6-H); 7,88 (1H, д, 4-H); 7,67 (1H, т, 5-H); 4,42 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )
IIIл	11,05	9,56	6,83	2,03	1,88	1,71	8,49 (2H, д, 2,6-H); 7,30 (2H, д, 3,5-H); 4,41 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )

(0,01 Моль) етилового ефіру N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти (I) в 20 мл етилового спирту додають при кімнатній температурі 0,01 Моль відповідного арилалкіл- чи гетерилалкіламіну і залишають на 8-10 год, захищаючи від вуглекислоти повітря CaCl<sub>2</sub>-трубкою. Додають 50 мл води, підкислюють розведеною HCl до рН 4.

Таблиця 3

Антимікробна активність N'-арилалкіл- та гетерилалкіламідів N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти (Па-л)

Сполука	Mycobacterium tuberculosis H37Rv ATCC 27294	
	Інгібування росту в концентрації 6,25 мкг/мл, %	МІК*, мкг/мл
IIa	32	-
IIб	51	-
IIв	79	-
IIг	98	3,13
IIд	0	-
IIе	80	-
IIж	94	6,25
IIз	92	6,25
IIи	86	-
IIк	39	-
IIл	33	-

\* За прийнятими ТААСФ критеріями МІК визначається тільки для речовин, які показали в концентрації 6,25 мкг/мл гальмування росту Mycobacterium tuberculosis не менш ніж на 90%.

Осад аміду II відфільтровують, промивають водою, сушать.

**N,N'-Дибензиламід шавлевої кислоти (III). А.** Суміш 3,34 (0,01 Моль) етилового ефіру N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти (I) і 3,27 мл (0,03 Моль) бензиламіну в 50 мл етанолу кип'ятять протягом 60 хв, після чого охолоджують і підкислюють розведеною HCl до рН 4. Осад дибензиламіду III відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід складає 2,28 г (85%). Т.пл. — 222-224°C (DMFA). Спектр ПМР: 8,98 (2H, т, NHx2); 7,37-7,20 (10H, м, Наром); 4,35 (4H, д, CH<sub>2</sub>x2).

**Б.** До розчину 1,25 мл (0,01 Моль) діетилоксалату (IV) в 15 мл етилового спирту додають 3,27 мл (0,03 Моль) бензиламіну і залишають на 4-5 год. при кімнатній температурі, після чого обробляють реакційну суміш за методикою попереднього досліду. Вихід складає 2,52 г (94%).

Змішана проба зразків аміду III, одержаних за методами А і Б, не дає депресії температури плавлення. Їх спектри ПМР ідентичні.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчена реакція етилового ефіру N-4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-оксамінової кислоти з арилалкіл- та гетерилалкіламінами в різних умовах, що дозволило теоретично обґрунтувати та експериментально підтвердити можливість участі в цій реакції як складноефірної, так і гетериламідної групи.

2. За даними мікробіологічних досліджень серед одержаних сполук виявлені речовини з високою антимікробною дією по відношенню до Mycobacterium tuberculosis H37Rv ATCC 27294.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гетероциклические соединения / Под ред. Р.Эльдерфилда. — М.: Изд-во иностр. лит., 1961. — Т. 5. — С. 395-583.
2. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. — М.: Химия, 1991. — 448 с.
3. Українець І.В., Безуглий П.А., Махер Амер и др. // Фізіологічно активні речовини. — 2001. — №1 (31). — С. 17-21.
4. Шемчук Л.А., Петюнин П.А., Мартынов А.В. // Журн. орган. хим. — 1996. — Т. 32. — Вып. 10. — С. 1560-1562.
5. Burket U., Allinger N.L. *Molecular mechanics*. — American Chemical Society, Washington D.C., 1986. — 386 p.
6. Collins K.S., Franzblau S.G. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
7. Dewar M.J.S., Zebisch E.G., Healy F.F., Stewart J.J.P. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1985. — Vol. 107, №13. — P. 3902-3909.
8. Heifets L.B. // *Drug susceptibility tests in the management of chemotherapy of tuberculosis / In: Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections / Ed. L.B. Heifets — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 89-122.*
9. Inderleid C.B., Nash K.A. // *Antimycobacterial agents: in vitro susceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assays for activity in biological fluids / In: Antibiotics in Laboratory Medicine / 4th Ed. Ed. V. Lorian — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.*
10. Siddiqui S.H. // *Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria / In: Clinical Microbiology Procedures Handbook / Ed. H.D. Isenberg — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.*

УДК 54.057:616-002.5:547.461.2

СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНАЯ АКТИВНОСТЬ N'-АРИЛАЛКИЛ- И ГЕТЕРИЛАЛКИЛАМИДОВ N-4-(АДАМАНТИЛ-1)-ТИАЗОЛИЛ-2-ОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ И.В.Українець, Махер Амер, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко, Т.В.Алексеева

Проведено детальное изучение реакции амидирования этилового эфира N-4-(адамантил-1)-тиазолил-2-оксаминовой кислоты арилалкил- и гетерилалкиламидами. Теоретически обоснована и экспериментально подтверждена возможность протекания указанной реакции с участием карбонильных атомов углерода как сложноэфирной, так и гетериламидной группы. Подобраны условия, позволяющие получать N'-R-замещенные амиды N-4-(адамантил-1)-тиазолил-2-оксаминовой кислоты с препаративно высокими выходами. Изучена антимикробная активность синтезированных веществ по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294.

UDC 54.057:616-002.5:547.461.2

SYNTHESIS AND ANTI-TUBERCULOSIS ACTIVITY OF N'-ARYLALKYL AND N-4-(ADAMANTYL-1)-THIAZOLYL-2- AND HETERYLALKYLAMIDES OF OXAMINIC ACID I.V.Ukrainets, Makher Amer, O.V.Gorokhova, L.V.Sidorenko, T.V.Alexeyeva

It has been investigated ethyl ether amidation reaction of N-4-(adamantyl-1)-thiazolyl-2-oxaminic acid by arylalkyl- and heterylalkylamines. The possibility of reaction process with the participation of carbon carbonyl atoms as complex ether so as heterylamide groups has been theoretically grounded and experimentally confirmed. The conditions allowing to obtain N-4-(adamantyl-1)-thiazolyl-2-oxaminic acid N'-R-substituted amides with preparatory high yields have been chosen. The anti-microbial activity of the synthesised substances regarding to *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 has been studied.