

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

---

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ  
МЕЖВЕДОМСТВЕННЫЙ  
СБОРНИК  
НАУЧНЫХ ТРУДОВ

ОСНОВАН В 1966 г.

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫЕ      Выпуск  
ВЕЩЕСТВА      19**

---

КИЕВ НАУКОВА ДУМКА 1987

УДК 647.401—492+68.008.01:618.282.001.5

*В. И. Кабачный, В. П. Черныш, Т. И. Захарова,  
О. В. Белоуцкая, Е. М. Сопельник, В. А. Василья*

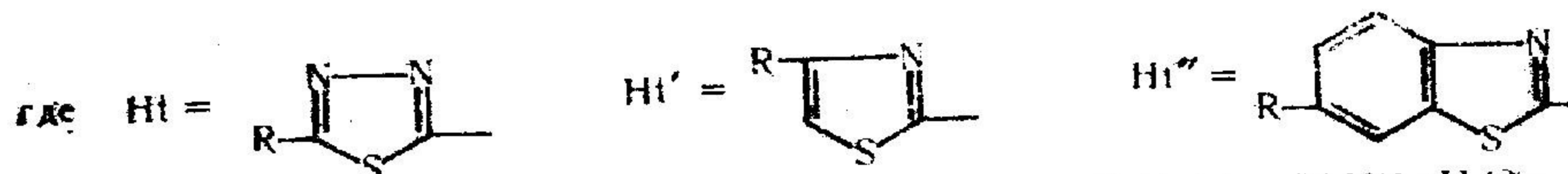
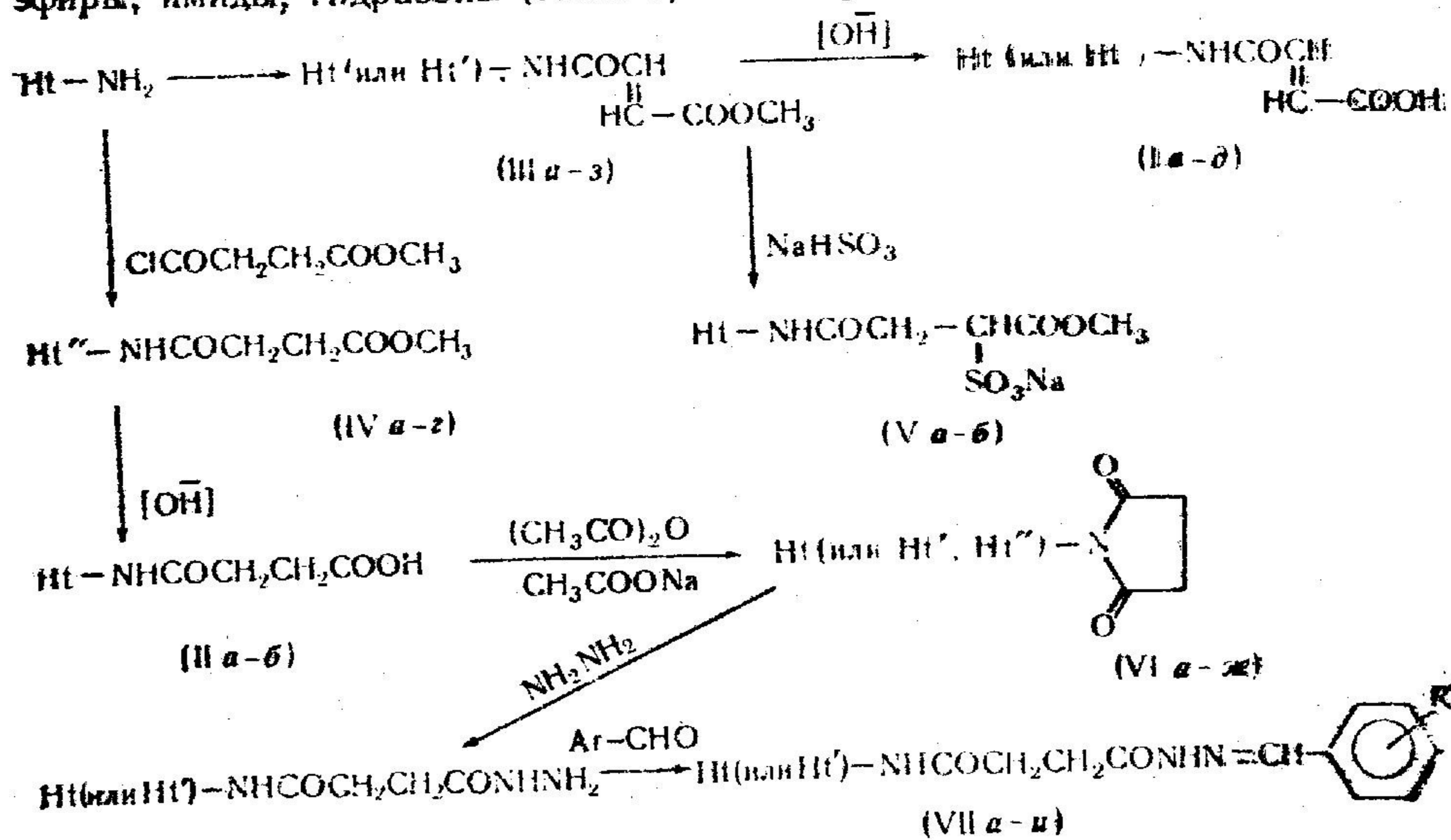
### СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРИЛАМИДОВ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Среди различных групп синтетических фунгицидов видное место занимают производные пятичленных азотистых гетероциклических систем ряда тиазола, бензотиазола, имидазола и производные дикарбоновых кислот (эфиры, имиды, гидразоны) [1—3]. В теоретическом и практическом отношении представлялось интересным структурно объединить отмеченные биологически активные фрагменты и установить связь структуры соединений с их противогрибковой активностью.

Таблица 1. Гетериламиды дикарбоновых кислот и их производные

Номер соединения	Выход, %	t <sub>пл</sub> , °C	Вычислено, %		Формула	Найдено, %	
			N	S		N	S
IIIa	92	239—240	18,49	14,11	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	18,36	14,03
IIIб	90	233	17,40	13,29	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	17,30	13,02
IIIв	88	225—226	16,50	12,60	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	16,74	12,52
IIIг	85	222—224	16,50	12,60	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	16,65	12,57
IIIд	76	208—210	15,60	11,90	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	15,70	11,81
IIIе	70	207—209	15,60	11,90	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	15,54	11,94
IIIж	89	239—240	13,20	10,09	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	13,24	10,15
IIIз	96	224—225	9,70	11,12	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	9,84	11,03
IVа	78	225—226	13,72	10,55	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	11,58	10,36
VIIд	73	233 разл.	20,68	7,89	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S	20,42	7,90
VIIе	70	210—213	17,27	7,91	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	18,55	8,49
VIIг	78	227 разл.	19,27	8,82	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	19,08	8,79
VIIк	74	167 разл.	15,46	8,85	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	15,23	8,89

С этой целью мы синтезировали тиазолил-, бензотиазолил-, триазазолил-амиды фумаровой, янтарной и сульфоянтарной кислот, а также их эфиры, имиды, гидразоны (табл. 1) по следующей схеме:



I — RbHt : C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (a), *изо*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (б), *н*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (в), *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (г); RbHt' : H (д);  
 II — RbHt : *н*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (a), *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (б); III — RbHt : CH<sub>3</sub> (a), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б), *н*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (в),  
*изо*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (г), *н*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (д); *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (е); RbHt' : H (ж), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (з); IV — RbHt' : H (a),  
 Br (б), CH<sub>3</sub> (в), NO<sub>2</sub> (г); V — RbHt : CH<sub>3</sub> (a), *н*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (б); VI — RbHt : CH<sub>2</sub> (a),  
 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б), *н*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (в), *н*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (г); RbHt' : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (д), 4'-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е); RbHt' : H (ж), CH<sub>3</sub> (з);  
 VII — RbHt = *н*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R' = 4'-OCH<sub>3</sub> (a), 2'-NO<sub>2</sub> (б), 2'-OH (в), 4'-OH (г), 5'-NO<sub>2</sub> (д),  
 4'-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (е); RbHt' - H, R' = 2'-OH (ж), 4'-OH (з), 2'-Cl, 5'-NO<sub>2</sub> (и), 4'-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (к).

Таблица 2 МПК химических соединений на плотной среде (мкг/мл)

Номер соединения	Candida albicans	Phialophora sporium	Trichophyton gypsum	Trichophyton rubrum	Microsporum canis
IIIa	0	0	0	250	250
IIIб	0	0	0	500	500
IIIв	0	0	500	500	500
IVг	0	0	0	500	0
VIд	0	0	0	0	500
VIIa	—	—	—	500	500
VIIк	—	—	—	500	500
VIIд	—	—	—	500	—

Обозначения: 0 — рост не подавляется; (—) — не исследовали.

Фунгицидное действие синтезированных соединений изучали методом разведения в агаре Сабуро с глюкозой. Тест-культурами служили наиболее распространенные возбудители микозов кожи и ее придатков (*Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton gypsum*), а также системных микозов (*Candida albicans*, *Phialophora sporium*), полученные из лечебных учреждений Харькова (табл. 2 и 3).

Показано, что 5-алкил-2-(1,3,4-тиазазолил)амиды фумаровой кислоты (IIa—г) и соответствующие тиазолил-амиды (Id) не проявляют фунгицидной активности. Не приводит к появлению эффекта и гидрирование двойной связи ацильного фрагмента (IIa, б). Вместе с тем этерификация

(IIIa—з) сопровождается появлением противогрибкового действия, что согласуется с данными [1]. Следует отметить, что 5-алкил-2-(1,3,4-тиадиазолил)производные (IIIa) эффективны в меньших концентрациях, чем тиазолиламид (IIIз), хотя у последнего более широкий спектр фунгицидной активности. Малоэффективными оказались и эфиры бензотиазолиламидов янтарной кислоты (IVa—з). Только одно соединение IVz полностью подавляло рост *T. gibbim* и сильно угнетало рост других культур.

Вопреки предложениям у гетерилсукцинимидов IVa—з противогрибковые свойства не усиливаются. Эффект сохраняется только у N-2-(4-фенил) тиазолилсукцинимид (VIд), а у конденсированных тиазолов VIж—з он полностью исчезает.

В связи с тем что среди гидразонов обнаружены весьма эффективные антимикробные препараты [1], мы получили и испытали на противогрибковые свойства арилиденгидразиды гетерилсукцинаминных кислот (VIIa—к). Наиболее эффективными оказались соединения, содержащие фрагмент 4-этоксисалицилового и 5-нитросалицилового альдегидов (VIIд, е, и, к). Производные тиазолиламида янтарной кислоты (VIIз, к) имели более стабильный эффект, в то время как из 5-алкил-2-(1,3,4-тиадиазолил)производных только соединение VIIе угнетало рост тест-культур.

Результаты изучения минимальной подавляющей рост грибов концентрации (МПК) наиболее активных соединений в отношении *M. canis* свидетельствуют о том, что МПК значительно отличаются для плотной и жидкой питательных сред (см. табл. 3). Тест-культура *M. canis* более чувствительна (на одно-два разведения) к препаратам, введенным в жидкую питательную среду.

Учитывая отмеченную особенность, а также плохую растворимость полученных соединений в воде, можно было предположить, что хорошо растворимые вещества будут активнее включаться в метаболические процессы грибов и оказывать большее фунгицидное действие. Исходя из этого на основе наиболее активных эфиров IIIa, в мы синтезировали хорошо растворимые натриевые соли гетериламидов сульфоянтарной кислоты (Va—б). Биологические исследования на других объектах показали, что подобная модификация структуры сопровождается полной потерей активности [4]. Острая токсичность, определенная на белых мышах при внутрибрюшинном введении, для наиболее активных соединений IIIa, в, з, VI z соответственно составила 320, 210, 250, 650 мг/кг.

**Экспериментальная часть.** Во всех экспериментах растворы химических соединений и препаратов готовили на ДМСО и вносили в питательную среду в количестве, не превышающем 0,1 мл ДМСО на 3 мл среды, что практически не влияет на рост и развитие грибов. МПК изучали на плотной (агар Сабуро) и жидкой (бульон Сабуро) средах.

В случае плотной питательной среды навеску вещества 20 мг растворяли в 1 мл ДМСО и вносили в расплавленную среду в количестве 0,05 мл на 2 мл среды, что соответствовало конечной концентрации соединения 500 мкг/мл среды. После застывания в штативе для скошенного агара среду засеивали в трех точках культурами двухнедельного возраста. Инкубацию проводили при 28 °С до полного развития тест-культур в контролях, т. е. на питательной среде без растворителя и на среде, содержащей растворитель в той же концентрации, что и в опыте.

Посевной материал для бульона готовили следующим образом. Двухнедельную культуру снимали шпатель, растирали стеклянной палочкой

Таблица 3. МПК химических соединений в отношении *Microsporum canis* на плотной и жидкой питательных средах (мкг/мл)

Номер соединения	МПК, мкг/мл		
	500	250	62,5
<i>Агар Сабуро</i>			
IIIe	+	+	—
VIIe	+	—	—
VIIk	+	—	—
<i>Бульон Сабуро</i>			
IIIa	+	+	+
VIIz	+	+	+
VIIk	+	+	—

Обозначения: (+) — подавление роста грибов; (—) — рост грибов не подавлялся.

в пробирке с битым стеклом, долив физиологический раствор и на сутки оставляли в холодильнике. Затем добавляли надосадочную жидкость, разводили ее по бактериальному стандарту № 10 и вносили в пробирки по 0,2 мл на 2 мл среды. Контроль — среда без соединений и растворителя и среда с максимальным количеством растворителя (0,1 мл ДМСО на 4 мл среды).

**Метилловый эфир 5-метил-2-(1,3,4-тиадиазолил)амид fumarовой кислоты (IIIa).** К 1,15 г (0,01 моль) 5-метил-2-амино-1,3,4-тиадиазола в 30 мл сухого ацетона при перемешивании и охлаждении прибавляли 1,48 г (0,01 моль) хлорангидрида монометилового эфира fumarовой кислоты, 0,8 мл сухого триэтиламина и оставляли на 6 ч при комнатной температуре. Затем к смеси приливали 20 мл воды и перемешивали. Осадок отфильтровывали и сушили. Кристаллизовали из этанола.

Аналогично получают соединения IIIb—z, IVa—z.

**5-Этил-2-(1,3,4-тиадиазолил)амид fumarовой кислоты (Ia).** К 2,41 г (0,01 моль) метилового эфира 5-этил-2-(1,3,4-тиадиазолил)амида fumarовой кислоты прибавляли 10 мл 5 %-ного раствора гидроксида натрия и оставляли на 5 мин при комнатной температуре. Затем подкисляли соляной кислотой (1 : 1) до pH 2. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 83 %. Кристаллизовали из водного ДМФА. Найдено, %: N 18,49; S 14,08.  $C_8H_{12}N_4O_2S$ . Вычислено, %: N 18,44; S 14,00.

Аналогично получают соединения Ib—d, IIa—d. Синтез натриевых солей 5-алкил-2-(1,3,4-тиадиазолил)амида сульфонантарной кислоты описан в работе [5]. Гетерилсукцинимиды VIa—e получены при действии уксусного ангидрида на гетерилсукцинимидовые кислоты в присутствии безводного ацетата натрия [6].

**4'-Этоксидибензилдентгидрид-N-2-тиадиазолиламид янтарной кислоты (VIIa).** К раствору 2,14 г (0,01 моль) гидранда N-2-тиадиазолиламида янтарной кислоты в 10 мл ДМФА прибавляли 1,50 г (0,01 моль) 4'-этоксидибензальдегида, нагревали при кипении 30 мин, охлаждали и разбавляли пятикратным количеством воды. Выделившийся осадок отфильтровывали и сушили. Кристаллизовали из водного ДМФА.

Аналогично получают соединения VIIa—u.

1. Negret M. Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonyma.— Berlin: Akademie, 1967.— 1232 S.
2. Черник В. П., Кабачный В. И., Безуглий П. А. Аспекты практического использования производных янтарной кислоты // Фармац. журн.— 1981.— № 6.— С. 29—32.
3. Черник В. П., Сопельник О. М., Кабачный В. И. Аспекты практического использования производных этилендикарбонных кислот // Там же.— 1983.— № 4.— С. 27—30.
4. Концид — возможный дезинфектант при концидиомикозе / А. В. Агафонов, Е. П. Несынов, В. Г. Вильков и др. // Материалы VIII Ленингр. микол. конф.— Л.: Минздрав СССР, 1971.— С. 6—8.
5. Создание поверхностно-активных веществ с выраженной фармакологической активностью / В. И. Кабачный, В. П. Черник, Г. И. Кабачный, Е. М. Сопельник // Хим.-фармац. журн.— 1985.— № 1.— С. 43—46.
6. Синтез та біологічна активність похідних гетериламідів янтарної кислоти / В. І. Кабачний, В. П. Черник, П. О. Галенко-Ярошевський, А. В. Тимонів // Фармац. журн.— 1984.— № 5.— С. 69—70.

Получено 12.12.88

Харьк. фармац. ин-т