

# СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-[5-(R-БЕНЗИЛ)-4-ОКСО- ТИАЗОЛИДИН-2-ИЛИДЕН]-3-ОКСОБУТИРОНИТРИЛА И [2-(1-ЦИАНО-2-ОКСОПРОПИЛИДЕН)- 4-ОКСОТИАЗОЛИДИН-5-ИЛИДЕН]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© 2020 г. В. Я. Горишний<sup>a</sup>, В. С. Матийчук<sup>b, \*</sup>

<sup>a</sup> Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого,  
79010, Украина, г. Львов, ул. Пекарская 69

<sup>b</sup> Львовский национальный университет им. Ивана Франко, 79005, Украина, г. Львов, ул. Кирила и Мефодия 6  
\*e-mail: v\_matyuchuk@ukr.net

Поступила в редакцию 25 апреля 2020 г.

После доработки 06 мая 2020 г.

Принята к публикации 21 мая 2020 г.

Исследован 2-циано-3-оксотиабутирамида в реакциях с этил-3-арил-2-бромпропионатами и эфирами ацетилендикарбоновой кислоты. Получена комбинаторная библиотека новых производных 2-[5-(R-бензил)-4-оксотиазолидин-2-илиден]-3-оксобутиронитрила и [2-(1-циано-2-оксопропилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден]уксусной кислоты. Изучена противомикробная активность синтезированных соединений. Идентифицированы соединения с высокой активностью в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, которая превышает активность препарата сравнения цефтриаксона.

**Ключевые слова:** 4-тиазолидон, тиаамид, циклоконденсация, противомикробная активность.

**DOI:** 10.31857/S0514749220090098

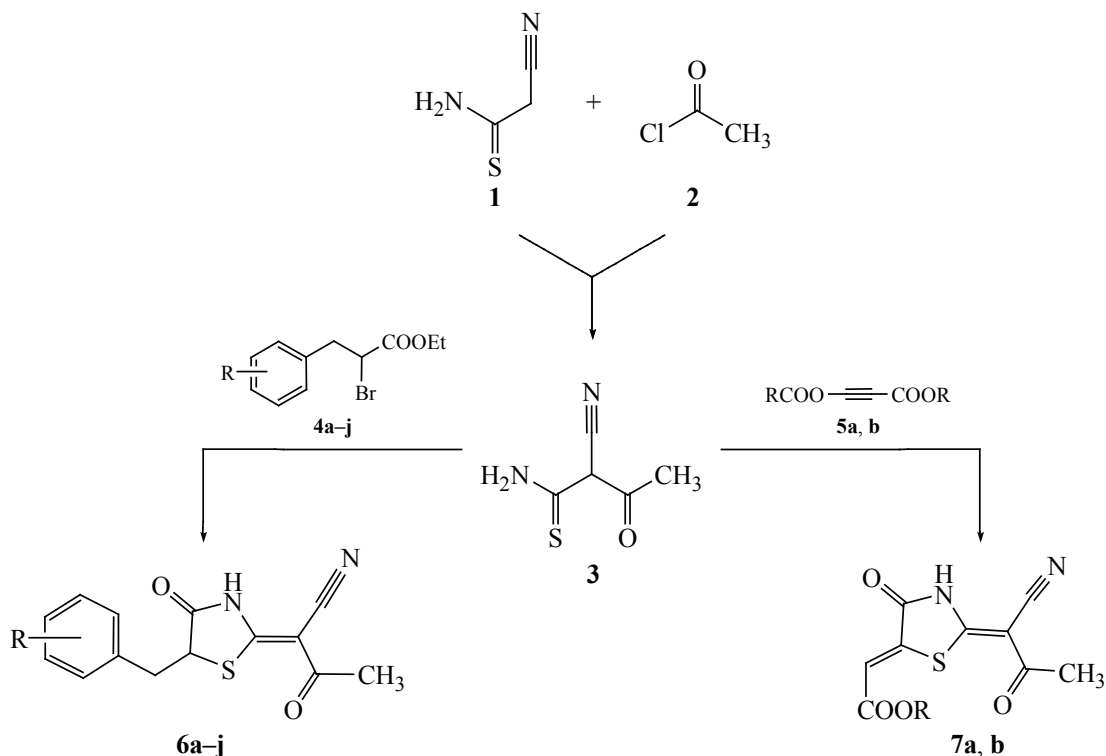
Производные 4-тиазолидона представляют значительный интерес для современной органической, медицинской и фармацевтической химии. Они обладают разнообразными видами биологической активности [1–4], широко представлены на фармацевтическом рынке [5]. В связи с этим 4-тиазолидоновый цикл принято считать привилегированной структурой в медицинской химии [1–4]. Среди этого класса органических соединений хорошо изучены производные 2-тиоксотиазолидин-4-она (роданина), тиазолидин-2,4-диона и 2-иминотиазолидин-4-она (псевдотиогидантоина) [1–4]. В то же время производные 2-метилентиазолидин-4-она менее исследованы, количество методов их синтеза ограничено, биологическая активность изучалась только в последние годы.

В частности, сообщалось о противоопухолевой [6–8], противомикробной [9–10] и противовоспалительной [11, 12] активности упомянутых соединений.

В этой статье в продолжение наших работ по дизайну биологически активных гетероциклов [13–22] мы сообщаем о синтезе и противомикробных свойствах новых производных 4-тиазолидона **6a–j** и **7a, b** (схема 1). Эти соединения синтезированы [3+2]циклоконденсацией 2-циано-3-оксотиабутирамида (**3**) с этил-3-арил-2-бромпропионатами **4a–j** и с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты **5a, b**.

Исходный тиаамид **3** получали ацилированием циантиаацетамида (**1**) ацетилхлоридом (**2**) [23], а

Схема 1.



**4, 6**, R = H (**a**), 2-CH<sub>3</sub> (**b**), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**c**), 4-F (**d**), 2-Cl (**e**), 4-Br (**f**), 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**g**), 3-Cl-4-CH<sub>3</sub> (**h**), 2,5-Cl<sub>2</sub> (**i**), 4-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**j**); **5, 7**, R = CH<sub>3</sub> (**a**), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**b**).

эферы **4a–j** – бромарилацией этилакрилата с помощью арилдиазоний бромидов [24] в условиях реакции Меервейна [25].

Полученные производные 4-тиазолидона **6a–j** и **7a, b** – белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМСО, ДМФА, диоксане, нерастворимые в воде и неполярных растворителях. Их строение доказано с помощью <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений присутствуют сигналы всех протонов в областях, которые соответствуют их структуре. В частности, сигналы метильной группы соединений **6a–j** находятся в области 2.22–2.29 м.д. В спектрах же соединений **7a, b** сигналы этой группы несколько смещены в слабое поле (δ 2.35–2.37 м.д.). Также в случае соединений **6a–j** наблюдаются 3 дублета дублетов протонов группы ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, что характерно для классической АВХ спин-спиновой системы.

Исследование противомикробной активности синтезированных соединений **6a–j** и **7a, b** осу-

ществлено в рамках проекта «The Community for Antimicrobial Drug Discovery» (CO-ADD), при поддержке Wellcome Trust (UK) и университета Квинсленда (Австралия) [26]. В качестве тестовых микроорганизмов были использованы 5 штаммов бактерий: *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922; *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ATCC 700603; *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) ATCC 19606; *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC 27853 и *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 43300, и 2 вида грибов: *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC 90028 и *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) ATCC 208821.

Ингибирование роста бактерий определяли измерением поглощения при 600 нм (OD<sub>600</sub>), используя автоматизированный монохроматор/спектрограф Tecan M1000 Pro для считывания планшетов. Ингибирование роста *C. albicans* определяли измерением поглощения при 530 нм (OD<sub>530</sub>), тогда как ингибирование роста *C. neoformans* определяли, измеряя разницу между поглощениями при 600 и 570 нм (OD<sub>600–570</sub>) после добавления резазурина

**Таблица 1.** Антибактериальная активность синтезированных соединений, %.

Соединение	<i>S. aureus</i> ATCC 43300	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>A. baumannii</i> ATCC 19606
<b>6a</b>	39.8; 42.0	-1.1; 0.9	0.9; 8.2	-1.3; 1.7	15.6; 15.9
<b>6b</b>	33.4; 24.8	1.0; 2.2	-0.4; -6.1	-0.5; -3.9	0.7; 4.5
<b>6c</b>	29.8; 49.9	-3.4; 5.1	6.2; 7.8	-0.2; -4.2	-6.8; 7.3
<b>6d</b>	89.0; 85.6	-2.6; 4.8	1.7; 7.2	-0.0; -3.2	-7.5; 5.9
<b>6e</b>	80.0; 98.4	0.1; 1.4	10.0; 13.7	-8.1; -8.5	11.9; 2.2
<b>6f</b>	90.5; 94.4	-3.2; 7.5	-1.5; -3.9	2.6; 4.4	6.1; 8.3
<b>6g</b>	50.7; 54.0	3.0; 7.0	-0.5; -0.7	-2.6; -7.7	-2.6; 2.0
<b>6h</b>	91.1; 95.4	2.2; 8.7	-5.9; 8.3	1.1; 1.2	0.6; 0.9
<b>6i</b>	93.1; 94.9	1.3; 9.3	13.5; 14.9	-5.4; 2.6	-2.8; 4.9
<b>6j</b>	32.2; 36.7	-3.1; 9.2	-0.2; -10.2	-1.2; 5.6	-11.3; -3.4
<b>7a</b>	10.9; 15.4	-2.2; 5.5	-10.7; -4.2	-1.0; 0.6	-2.1; 7.4
<b>7b</b>	13.2; 5.5	1.3; 3.0	4.7; 6.3	-2.0; 2.9	-4.0; 8.8

(0.001% конечной концентрации) и инкубации при 35°C в течение дополнительных 2 ч. Поглощение измеряли с помощью спектрофотометра для считывания планшетов Biotek Synergy HTX (USA). Процент ингибирования роста рассчитывали для каждой ячейки микротитрационного планшета, используя негативный контроль (только среда) и положительный контроль (бактерии без ингибиторов), на той же пластине, что и образец для оценки. Каждый эксперимент выполняли дважды.

Процент ингибирования роста (GI, %) индивидуального образца рассчитывали на основе отрицательного (только среда) и положительного (бактериальная/грибковая среда без ингибиторов) контроля.

Результаты исследования антибактериальной активности синтезированных соединений приведены в табл. 1, а противогрибковой активности – в табл. 2.

Проведенные исследования показали, что соединения **6a–j** проявляют среднюю и высокую антибактериальную активность в отношении штамма золотистого стафилококка *S. aureus* ATCC 43300 со значениями GI = 24.8–98.4%. Их активность зависит от заместителя в ароматическом цикле. Наиболее активными оказались вещества с галогеном в молекуле. Соединения **7a, b** антибактериальной активностью не обладают. Также следует отметить, что грамотрицательные бактерии оказались нечувствительными ко всем исследуе-

**Таблица 2.** Противогрибковая активность синтезированных соединений, %.

Соединение	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. neoformans</i> ATCC 208821	Соединение	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. neoformans</i> ATCC 208821
<b>6a</b>	34.3; 46.7	39.3; 72.5	<b>6g</b>	6.3; 6.4	-19.2; -34.6
<b>6b</b>	30.9; 45.8	30.8; 27.7	<b>6h</b>	5.7; 7.9	-12.1; 0.2
<b>6c</b>	-1.5; 0.5	17.5; 8.0	<b>6i</b>	12.6; 9.2	-0.7; 5.6
<b>6d</b>	17.5; 22.8	56.0; 75.6	<b>6j</b>	0.8; 6.5	-3.3; 3.1
<b>6e</b>	25.5; 15.5	18.2; 19.2	<b>7a</b>	45.5; 75.6	31.6; 12.7
<b>6f</b>	0.5; 2.2	-1.8; 10.1	<b>7b</b>	65.3; 77.2	28.1; 18.3

**Таблица 3.** Антибактериальная активность соединений **6d–f**, **6h**, **i** в отношении *S. aureus* ATCC 43300 и их цитотоксичность относительно эмбриональных клеток почек (Hk CC<sub>50</sub>) и эритроцитов человека (Hm HC<sub>10</sub>), мкг/мл.

Соединение	MIC	Hk CC <sub>50</sub>	Hm HC <sub>10</sub>
<b>6d</b>	8; 16	>32; >32	>32; >32
<b>6e</b>	16; 16	>32; >32	>32; >32
<b>6f</b>	16; 16	>32; >32	>32; >32
<b>6h</b>	4; 4	>32; >32	>32; >32
<b>6i</b>	8; 16	>32; >32	>32; >32
Цефтриаксон	32	Не изучали	Не изучали

мым веществам. Умеренную противогрибковую активность проявили соединения **6a**, **b**, **d** и **7a**, **b** в отношении штаммов *C. albicans* ATCC 90028 и *C. neoformans* ATCC 208821.

Наиболее активные соединения **6d–f**, **6h**, **i** были отобраны для второго этапа исследований, который заключался в нахождении минимальной ингибирующей концентрации (MIC) и определении цитотоксичности (CC<sub>50</sub> и HC<sub>10</sub>) относительно эмбриональных клеток почек человека (Human embryonic kidney cells) и эритроцитов человека (Human red blood cells). Результаты приведены в табл. 3. Проведенные исследования подтвердили антибактериальную активность указанных соединений в отношении штамма золотистого стафилококка *S. aureus* ATCC 43300. Установлено, что наивысшую активность проявило соединение **6h**, для которого MIC составила 4 мкг/мл. Исследуемые соединения оказались нетоксичными, поскольку значения CC<sub>50</sub> и HC<sub>10</sub> превышают 32 мкг/мл. Также следует отметить, что активность соединений **6d–f**, **6h**, **i** в условиях эксперимента превышает активность препарата сравнения цефтриаксона.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометрах Varian Mercury VX-400 (400 МГц) (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) и Bruker Avance DRX-500 (500 МГц) (Bruker, Billerica, MA, USA) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. В работе использованы реактивы фирмы Merck без дополнительной очистки.

**2-[5-R-Бензил)-4-оксотиазолидин-2-илиден]-3-оксобутиронитрилы 6a–j** (общая методика). Раствор 0.43 г (0.003 моль) 2-циано-3-оксо-

бутирамида (**3**), 0.003 моль этил-3-арил-2-бромпропионата **6a–j** и 0.25 мл пиридина в 10 мл спирта кипятили на протяжении 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси спирт–ДМФА.

**2-(5-Бензил-4-оксотиазолидин-2-илиден)-3-оксобутиронитрил (6a)**. Выход 0.60 г (74%), т.пл. 196–198°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.22 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.00 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.2, 9.1 Гц), 3.35 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.0, 4.4 Гц), 4.52 д.д (1H, CH, *J* 10.5, 4.3 Гц), 7.25–7.16 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.29–7.25 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Найдено, %: С 61.89; Н 4.36; N 10.19. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 61.75; Н 4.44; N 10.29.

**2-[5-(2-Метилбензил)-4-оксотиазолидин-2-илиден]-3-оксобутиронитрил (6b)**. Выход 0.57 г (67%), т.пл. 161–162°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.26 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.99 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.4, 10.7 Гц), 3.38 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.5, 4.3 Гц), 4.51 д.д (1H, CH, *J* 10.1, 4.2 Гц), 7.11 с (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Найдено, %: С 63.04; Н 4.99; N 9.69. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 62.92; Н 4.93; N 9.78.

**2-[5-(4-Этилбензил)-4-оксотиазолидин-2-илиден]-3-оксобутиронитрил (6c)**. Выход 0.62 г (69%), т.пл. 184–185°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.14 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.6 Гц), 2.56 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.6 Гц), 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.98 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.1, 9.6 Гц), 3.31 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.1, 4.4 Гц), 4.52 д.д (1H, CH, *J* 9.4, 4.5 Гц), 7.14 с (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Найдено, %: С 64.06; Н 5.29; N 9.24. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 63.98; Н 5.37; N 9.33.

**2-[5-(4-Фторбензил)-4-оксотиазолидин-2-илиден]-3-оксобутиронитрил (6d)**. Выход 0.68 г

(78%), т.пл. 177–178°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.27 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.08 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.9, 8.8 Гц), 3.34 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.2, 4.5 Гц), 4.54 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  7.9, 4.8 Гц), 7.21–7.11 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.33–7.25 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Найдено, %: С 57.81; Н 3.75; N 9.58.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 57.92; Н 3.82; N 9.65.

**2-[5-(2-Хлорбензил)-4-оксотиазолидин-2-илиден]-3-оксобутиронитрил (6e).** Выход 0.65 г (71%), т.пл. 155–156°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.24 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.17–3.06 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.48 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.4, 3.5 Гц), 4.50 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  9.1, 4.3 Гц), 7.31 уш.с (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.44 уш.с (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Найдено, %: С 54.95; Н 3.56; N 9.05.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 54.81; Н 3.61; N 9.13.

**2-[5-(4-Бромбензил)-4-оксотиазолидин-2-илиден]-3-оксобутиронитрил (6f).** Выход 0.78 г (74%), т.пл. 189–190°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.23 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.04 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.9, 9.0 Гц), 3.28 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 4.2 Гц), 4.57–4.42 м (1H,  $\text{CH}$ ), 7.17 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.48 д (3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.0 Гц). Найдено, %: С 47.97; Н 3.05; N 8.06.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 47.88; Н 3.16; N 7.98.

**2-[5-(3,4-Диметилбензил)-4-оксотиазолидин-2-илиден]-3-оксобутиронитрил (6g).** Выход 0.69 г (77%), т.пл. 196–197°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.14 с (6H,  $2\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.22 с (1H,  $\text{CH}_3$ ), 2.89 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.3, 10.0 Гц), 3.25 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 3.7 Гц), 4.48 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  9.3, 3.7 Гц), 6.92 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $J$  7.5 Гц), 6.97 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.03 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $J$  7.4 Гц). Найдено, %: С 63.89; Н 5.44; N 9.40.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 63.98; Н 5.37; N 9.33.

**2-[5-(3-Хлор-4-метилбензил)-4-оксотиазолидин-2-илиден]-3-оксобутиронитрил (6h).** Выход 0.72 г (75%), т.пл. 212–213°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.27 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 3.05 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.1, 9.0 Гц), 3.32 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.1, 4.9 Гц), 4.57 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  8.9, 5.0 Гц), 7.12 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.29 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $J$  7.7 Гц), 7.32 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ). Найдено, %: С 56.24; Н 4.00; N 8.81.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 56.16; Н 4.08; N 8.73.

**2-[5-(2,5-Дихлорбензил)-4-оксотиазолидин-2-илиден]-3-оксобутиронитрил (6i).** Выход 0.83 г (81%), т.пл. 182–183°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.29 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.20 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.2, 9.5 Гц), 3.46 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.2, 5.6 Гц), 4.55 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  9.3, 5.7 Гц), 7.41 д.д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $J$  8.5, 2.3 Гц), 7.49 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $J$  2.2 Гц), 7.51 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $J$  8.5 Гц). Найдено, %: С 49.34; Н 2.89; N 8.17.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 49.28; Н 2.95; N 8.21.

**Этил-4-[2-(1-циано-2-оксопропилиден)-4-оксотиазолидин-5-илметилбензоат (6j).** Выход 0.85 г (82%), т.пл. 151–152°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.29 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.24 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.16 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.1, 8.9 Гц), 3.40 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.1, 4.7 Гц), 4.28 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 4.58 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  8.6, 5.0 Гц), 7.38 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.89 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.1 Гц). Найдено, %: С 59.35; Н 4.59; N 8.04.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.29; Н 4.68; N 8.13.

**Алкил[2-(1-циано-2-оксопропилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден]ацетаты 7a, b (общая методика).** Раствор 0.43 г (0.003 моль) 2-циано-3-оксотиабутириламида (3), 0.003 моль эфира ацетилендикарбоновой кислоты 5a, b в 10 мл спирта кипятили на протяжении 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси спирт–ДМФА.

**Метил[2-(1-циано-2-оксопропилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден]ацетат (7a).** Выход 0.63 г (83%), т.пл. > 280°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.37 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.80 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.77 с (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Найдено, %: С 47.53; Н 3.16; N 11.20.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 47.62; Н 3.20; N 11.11.

**Этил[2-(1-циано-2-оксопропилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден]ацетат (7b).** Выход 0.58 г (73%), т.пл. 273–274°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.25 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 2.35 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.24 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  6.7 Гц), 6.64 с (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Найдено, %: С 49.73; Н 3.66; N 10.44.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 49.62; Н 3.79; N 10.52.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан удобный метод синтеза производных 2-[5-(R-бензил)-4-

оксотиазолидин-2-илиден]-3-оксобутиронитрила и [2-(1-циано-2-оксопропилиден)-4-оксотиазолидин-5-илиден]уксусной кислоты. Проведен скрининг противомикробной активности полученных веществ, в результате которого идентифицированы соединения **6d–f**, **6h**, **i** с высокой активностью в отношении штамма золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* ATCC 43300.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tomasić T., Masic L.P. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1596–1629. doi 10.2174/092986709788186200
2. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Expert Opin. Drug Discov.* **2017**, *12*, 1233–1252. doi 10.1080/17460441.2017.1388370
3. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 542–594. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.031
4. Jain A.K., Vaidya A., Ravichandran V., Kashaw S.K., Agrawal R.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3378–3395. doi 10.1016/j.bmc.2012.03.069
5. Sittig M. *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia*. New Jersey: Noyes Publications, Park Ridge, **1988**.
6. Riham F. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 377–386. doi 10.1016/j.ejmech.2011.11.006
7. Ghorab M.M., Al-Said M.S., Nissan Y.M. *Arzneimittelforschung.* **2012**, *62*, 497–507. doi 10.1055/s-0032-1323660
8. Hanna M.M., George R.F. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 1195–1206. doi 10.1002/chin.201307111
9. Salem M.A. *Croat. Chem. Acta.* **2017**, *90*, 7–15. doi 10.5562/cca2955
10. Nasr T., Bondock S., Eid S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 236–246. doi 10.3109/14756366.2015.1016514
11. Rostom S.A., El-Ashmawy I.M., Abd el Razik H.A., Badr M.H., Ashour H.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 882–895. doi 10.1016/j.bmc.2008.11.035
12. Helal M.H., Salem M.A., El-Gaby M.S., Aljahdali M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 517–526. doi 10.1016/j.ejmech.2013.04.005
13. Зименковский Б.С., Куцык Р.В., Лесык Р.Б., Матийчук В.С., Обушак Н.Д., Ключинская Т.И. *Хим.-фарм. ж.* **2006**, *40*, 13–16 [Zimenkovskii B.S., Kut- syk R.V., Lesyk R.B., Matyichuk V.S., Obushak N.D., Klyufinska T.I. *Pharm. Chem. J.* **2006**, *40*, 303–306.] doi 10.1007/s11094-006-0115-6
14. Zelisko N., Atamanyuk D., Ostapiuk Y., Bryhas A., Matyichuk V., Gzella A., Lesyk R. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 9501–9508. doi 10.1016/j.tet.2015.10.019
15. Pokhodylo, N.T., Matyichuk, V.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 415–420. doi 10.1002/jhet.321
16. Обушак Н.Д., Горак Ю.И., Матийчук В.С., Литвин Р.З. *ЖорХ.* **2008**, *44*, 1712–1716. [Obushak, N.D., Gorak, Yu.I., Matiichuk, V.S., Lytvyn, R.Z. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1689–1694.] doi 10.1134/S1070428008110213
17. Pokhodylo N.T., Matyichuk V.S., Obushak N.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 121–122. doi 10.1007/s10593-009-0238-2
18. Tupys A., Kalembkiewicz J., Ostapiuk Y., Matiichuk V., Tymoshuk O., Woźnicka E., Byczyński Ł. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *127*, 2233–2242. doi 10.1007/s10973-016-5784-0
19. Zubkov F.I., Ershova J.D., Zaytsev V.P., Obushak M.D., Matyichuk V.S., Sokolova E.A., Khrustalev V.N., Varlamov A.V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6822–6824. doi 10.1016/j.tetlet.2010.10.046
20. Походило Н.Т., Савка Р.Д., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ЖОХ.* **2009**, *79*, 320–325. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Matiichuk V.S., Obushak N.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 309–314.] doi 10.1134/S1070363209020248
21. Chaban T.I., Ogurtsov V.V., Matyichuk V.S., Chaban I.G., Demchuk I.L., Nektgayev I.A. *Acta Chim. Slov.* **2019**, *66*, 103–111. doi 10.17344/acsi.2018.4570
22. Цялковский В.М., Куцык Р.В., Матийчук В.С., Обушак Н.Д., Ключинская Т.И. *Хим.-фарм. ж.* **2005**, *39*, 20–22. [Tsyalkovsky V.M., Kutsyk R.V., Matyichuk V.S., Obushak N.D., Klyufinskaya T.I. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 245–247.] doi 10.1007/s11094-005-0126-8
23. Hao J., Dehlinger V., Fivush A.M., Rudyk H.C., Britton T.C., Hollinshead S.P., Vokits B.P., Clark B.P., Henry S.S., Massey S.M., Peng L., Dressman B.A., Heinz B.A., Roberts E.F., Bracey-Walker M.R., Swanson S., Catlow J.T., Love P.L., Tepool A.D., Peters S.C., Simmons R.M., Iyengar S., McKinzie D.L., Monn J.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1249–1252. doi 10.1016/j.bmcl.2013.01.009
24. Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганущак Н.И. *ЖорХ.* **1998**, *34*, 266–271. [Obushak N.D., Matiichuk V.S., Ganushchak N.I. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 239–244.]

25. Обушак Н.Д., Лесюк А.И., Горак Ю.И., Матийчук В.С. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1388–1394. [Obushak N.D., Lesyuk A.I., Gorak Y.I., Matiichuk V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1375–1381.] doi 10.1134/S1070428009090103
26. <https://www.co-add.org/>

## Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-[5-(R-Benzyl)-4-oxothiazolidin-2-ylidene]-3-oxobutyronitrile and [2-(1-Cyano-2-oxopropylidene)-4-oxothiazolidin-5-ylidene]acetic Acid Derivatives

V. Ya. Horishny<sup>a</sup> and V. S. Matiychuk<sup>b, \*</sup>

<sup>a</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 79010, Ukraine, Lviv, ul. Pekarska 69

<sup>b</sup> Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla i Mefodia 6

\*e-mail: v\_matiychuk@ukr.net

Received April 25, 2020; revised May 6, 2020; accepted May 21, 2020

2-Cyano-3-oxothiobutyrylamide was investigated in the reactions with ethyl 3-aryl-2-bromopropionates and esters of acetylenedicarboxylic acid. A combinatorial library of new of 2-[5-(R-benzyl)-4-oxothiazolidin-2-ylidene]-3-oxobutyronitrile and [2-(1-cyano-2-oxopropylidene)-4-oxothiazolidin-5-ylidene]-acetic acid derivatives was prepared. The antimicrobial activity of the synthesized compounds was studied. Compounds with high activity against gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, which exceeds the activity of the ceftriaxone, have been identified.

**Keywords:** 4-thiazolidone, thioamide, cyclocondensation, antimicrobial activity