

УДК 547.724

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПОЛИГЕТЕРОСОПРЯЖЕННЫХ И ДВУЯДЕРНЫХ СИСТЕМ НА БАЗЕ *N*-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ИМИНО-2,5-ДИГИДРОФУРАН- 3-КАРБОКСАМИДОВ

© 2021 г. Л. В. Карапетян^{a, *}, Г. Г. Токмаджян^a, Р. В. Пароникян^b

^a Ереванский государственный университет, Армения, 0025 Ереван, ул. А. Манукяна, 1
*e-mail: lkarapetyan@ysu.am

^b Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Армении,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

Поступила в редакцию 01.11.2020 г.

После доработки 12.11.2020 г.

Принята к публикации 19.11.2020 г.

Взаимодействием *N*-замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с тиосемикарбазидом синтезированы их новые полигетеросопряженные производные, содержащие остаток тиомочевины, которые далее конденсируются с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты с замыканием оксотиазолидинилиденового цикла и образованием двуюдерных и полигетеросопряженных систем. Синтезированные соединения проявляют антибактериальную активность от умеренной до определенной в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus* – 209р, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательных (*Shigella Flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55) бактерий, уступающей таковой фуразолидона.

Ключевые слова: *N*-замещенные 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиды, тиосемикарбазид, этиловый эфир хлоруксусной кислоты, полигетеросопряженные и двуюдерные системы, антибактериальная активность

DOI: 10.31857/S051474922101016X

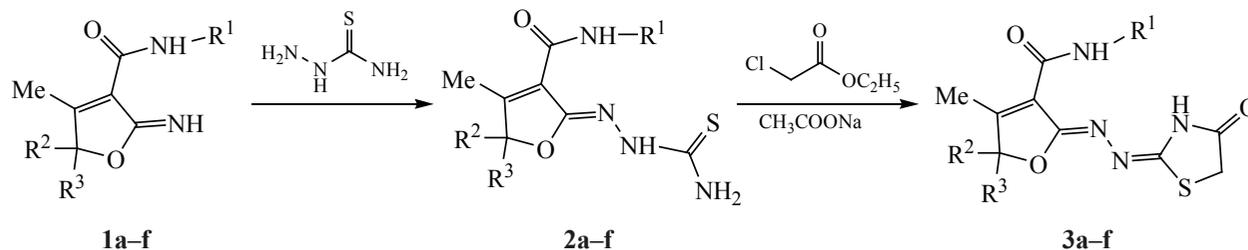
С интенсивным развитием органической химии медицина обогатилась большим числом физиологически активных природных и синтетических препаратов. Известно, что многие препараты обладают ярко выраженной антибактериальной активностью, однако их значимость заметно уменьшилась в связи с быстрым развитием лекарственной устойчивости бактерий к ним. С этой точки зрения поиск новых соединений, обладающих антибактериальной активностью, представляется весьма актуальным.

Известно, что производные 2-оксо- и 2-имино-2,5-дигидрофуранов, как природного, так и

синтетического происхождения, обладают широким спектром биологической активности и применяются в медицине, сельском хозяйстве, парфюмерии и т.д. [1–5]. С другой стороны производные 2-оксо- и 2-имино-2,5-дигидрофуранов представляют большой интерес и открывают широкие синтетические возможности в органическом синтезе [6–8].

Продолжая исследования в области синтеза новых производных иминодигидрофуранов мы планировали синтезировать новые полисопряженные и двуюдерные системы на базе *N*-замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов

Схема 1



1a-f

2a-f

3a-f

1, 2, 3, R¹ = H, R², R³ = (CH₂)₄ (a); R¹ = R² = R³ = Me (b); R¹ = CH₂C₆H₅, R² = R³ = Me (c);
R¹ = CH₂C₆H₅, R², R³ = (CH₂)₅ (d); R¹ = C₆H₁₁, R² = R³ = Me (e); R¹ = C₆H₁₁, R², R³ = (CH₂)₅ (f).

[9–12], используя ранее разработанный подход [13].

В данной работе осуществлено взаимодействие *N*-замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов 1a–f с тиосемикарбазидом. Синтезированы их новые полигетеросопряженные производные, содержащие остаток тиомочевины 2a–f, которые далее конденсируются с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты с замыканием оксо-тиазолидинилиденового цикла и образованием двудерных и полигетеросопряженных систем 3a–f (схема 1).

Строение синтезированных соединений 2a–f и 3a–f доказано ЯМР ¹H спектральным методом и элементным анализом.

Антибактериальную активность соединений 2a–f и 3a–f изучали методом «диффузии в агаре» [14] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательные палочки (*Shigella Flexneri* 6858, *Esherichia Coli* 0-55), а в качестве положительного контроля – фуразолидон [15]. Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. На чашки Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили растворы испытуемых веществ по 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (*d*, мм) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. Опыты повторялись не менее трех раз. Полученные результаты обрабатывали статистически по методу Стьюдента–Фишера. Исследования показали, что соединения 2a–f проявляют умеренную, а соеди-

нения 3a–f – выраженную антибактериальную активность, подавляя рост как грамположительных, так и грамотрицательных микробов в зоне диаметром 10–14 и 15–18 мм, соответственно. Все изученные соединения по активности уступают контрольному препарату фуразолидону (*d* 23–25 мм).

***N*-Бензил-2-имино-4-метил-1-оксаспиро[4.5]дек-3-ен-3-карбоксамид (1d).** Выход 90%, *R*_f 0.57, т.пл. 92–94°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.27–1.29 м (1H), 1.47–1.49 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, (CH₂)₅], 2.35 с (3H, CH₃), 4.50 д (2H, NHCH₂, *J* 5.6 Гц), 7.34–7.45 м (5H, C₆H₅), 7.23 уш.с (1H, =NH), 10.37 уш.т (1H, NHCH₂, *J* 5.6 Гц). Найдено, %: C 72.80; H 7.82; N 9.81. C₁₈H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: C 72.43; H 7.43; N 9.42.

2-(2-Карбамотионилгидразоно)-4-метил-1-оксаспиро[4.4]нон-3-ен-3-карбоксамид (2a). Выход 88%, *R*_f 0.60, т.пл. 258–260°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.42–1.44 м (2H) и 1.58–1.85 м [6H, (CH₂)₄], 2.35 с (3H, CH₃), 7.18 уш.с (1H) и 8.48 уш.с (1H, CONH₂), 7.62 уш.с (1H, NH), 7.87 уш.с (1H) и 7.91 уш.с (1H, CSNH₂). Найдено, %: C 49.36; H 6.34; N 21.19; S 12.28. C₁₁H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: C 49.20; H 6.00; N 20.95; S 11.93.

2-(2-Карбамотионилгидразоно)-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (2b). Выход 87%, *R*_f 0.59, т.пл. 185–187°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.45 с (6H, 2CH₃), 1.74 с (3H, CH₃), 2.85 д, (3H, NHCH₃, *J* 4.8 Гц), 7.62 уш.с (1H, NH), 7.87 уш.с (1H) и 7.91 уш.с (1H, CSNH₂), 9.76 уш.к (1H, NHCH₃, *J* 4.8 Гц). Найдено, %: C 47.18; H 6.58; N 22.27; S 12.86. C₁₀H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: C 46.81; H 6.29; N 21.93; S 12.50.

***N*-Бензил-2-(2-карбамотионилгидразоно)-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (2c).** Выход 86%, *R*_f 0.57, т.пл. 245–

247°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.45 с (6H, 2CH_3), 2.38 с (3H, CH_3), 4.50 д (2H, NHCH_2 , J 5.6 Гц), 7.34–7.44 м (5H, C_6H_5), 7.62 уш.с (1H, NH), 7.88 уш.с и 7.92 уш.с (2H, CSNH_2), 10.36 уш.т (1H, NHCH_2 , J 5.6 Гц). Найдено, %: С 58.09; Н 6.37; N 17.24; S 9.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 57.77; Н 6.06; N 16.91; S 9.64.

N-Бензил-2-(2-карбамотионилгидразоно)-4-метил-1-оксаспиро[4.5]дек-3-ен-3-карбоксамид (2d). Выход 87%, R_f 0.56, т.пл. 223–225°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.27–1.29 м (1H), 1.47–1.49 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, $(\text{CH}_2)_5$], 2.35 с (3H, CH_3), 4.50 д (2H, NHCH_2 , J 5.6 Гц), 7.34–7.45 м (5H, C_6H_5), 7.62 уш.с (1H, NH), 7.87 уш.с и 7.91 уш.с (2H, CSNH_2), 10.38 уш.т (1H, NH, J 5.6 Гц). Найдено, %: С 61.58; Н 6.86; N 15.48; S 8.97. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 61.23; Н 6.49; N 15.10; S 8.60.

2-(2-Карбамотионилгидразоно)-N-циклогексил-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (2e). Выход 86%, R_f 0.55, т.пл. 187–189°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.24–1.46 м (5H), 1.50–1.59 м (1H), 1.60–1.71 м (2H) и 1.81–1.90 м (2H, C_6H_{11}), 1.75 с (6H, 2CH_3), 2.40 с (3H, CH_3), 3.75–3.87 м (1H, NHCH), 7.62 уш.с (1H, NH), 7.88 уш.с и 7.92 уш.с (2H, CSNH_2), 9.94 д (1H, NH, J 7.7 Гц). Найдено, %: С 55.81; Н 7.78; N 17.71; S 10.21. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 55.49; Н 7.45; N 17.33; S 9.88.

2-(2-Карбамотионилгидразоно)-N-циклогексил-4-метил-1-оксаспиро[4.5]дец-3-ен-3-карбоксамид (2f). Выход 84%, R_f 0.53, т.пл. 202–204°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.21–1.44 м (5H), 1.50–1.56 м (1H), 1.60–1.71 м (2H) и 1.81–1.90 м (2H, C_6H_{11}), 1.46–1.56 м (3H) и 1.58–1.82 м [7H, $(\text{CH}_2)_5$], 2.35 с (3H, CH_3), 3.75–3.86 м (1H, NHCH), 7.62 уш.с (1H, NH), 7.88 уш.с и 7.92 уш.с (2H, CSNH_2), 9.96 д (1H, NH, J 7.7 Гц). Найдено, %: С 59.64; Н 8.12; N 15.80; S 9.17. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 59.27; Н 7.74; N 15.43; S 8.79.

4-Метил-2-[(4-оксотиазолодин-2-илиден)гидразоно]-1-окоспиро[4.4]нон-3-ен-3-карбоксамид (3a). Выход 81%, R_f 0.58, т.пл. 288–290°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.42–1.44 м (2H) и 1.58–1.85 м [6H, $(\text{CH}_2)_4$], 2.38 с (3H, CH_3), 3.75 с (2H, CH_2), 7.41 уш.с (1H) и 8.16

уш.с (1H, NH_2), 11.69 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 50.99; Н 5.61; N 18.60; S 10.75. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 50.60; Н 5.23; N 18.23; S 10.39.

N,4,5,5-Тетраметил-2-[(4-оксотиазолодин-2-илиден)гидразоно]-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (3b). Выход 82%, R_f 0.57, т.пл. 242–243°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.45 с (6H, 2CH_3), 1.74 с (3H, CH_3), 2.85 д (3H, NHCH_3 , J 4.8 Гц), 3.75 с (2H, CH_2), 9.76 уш.к (1H, NHCH_3 , J 4.8 Гц), 11.68 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 48.97; Н 5.81; N 19.36; S 11.19. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 48.59; Н 5.44; N 18.97; S 10.81.

N-Бензил-4,5,5-триметил-2-[(4-оксотиазолодин-2-илиден)гидразоно]-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (3c). Выход 83%, R_f 0.55, т.пл. 218–220°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.45 с (6H, 2CH_3), 2.38 с (3H, CH_3), 3.76 с (2H, CH_2), 4.50 д (2H, NHCH_2 , J 5.6 Гц), 7.34–7.45 м (5H, C_6H_5), 10.37 уш.т (1H, NH, J 5.6 Гц), 11.69 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 58.39; Н 5.80; N 15.49; S 8.97. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 58.01; Н 5.41; N 15.10; S 8.60.

N-Бензил-4-метил-2-[(4-оксотиазолодин-2-илиден)гидразоно]-1-оксаспиро[4.5]дец-3-ен-3-карбоксамид (3d). Выход 82%, R_f 0.54, т.пл. 161–163°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.27–1.29 м (1H), 1.47–1.49 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, $(\text{CH}_2)_5$], 2.35 с (3H, CH_3), 3.77 с (2H, CH_2), 4.50 д (2H, NHCH_2 , J 5.6 Гц), 7.34–7.44 м (5H, C_6H_5), 10.37 уш.т (1H, NH, J 5.6 Гц), 11.68 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 61.49; Н 6.23; N 13.99; S 8.15. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 61.11; Н 5.86; N 13.63; S 7.77.

2-(2-Карбамотионилгидразоно)-N-циклогексил-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (3e). Выход 81%, R_f 0.52, т.пл. 200–202°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.24–1.46 м (5H), 1.50–1.59 м (1H), 1.60–1.71 м (2H) и 1.81–1.90 м (2H, C_6H_{11}), 1.75 с (6H, 2CH_3), 2.40 с (3H, CH_3), 3.74 с (2H, CH_2), 3.78–3.87 м (1H, NHCH), 9.97 д (1H, NHCH , J 7.7 Гц), 11.67 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 56.37; Н 6.98; N 15.81; S 9.17. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 55.99; Н 6.63; N 15.43; S 8.79.

2-(2-Карбамотионилгидразоно)-N-циклогексил-4-метил-1-оксаспиро[4.5]дец-3-ен-3-кар-

боксамид (3f). Выход 80%, R_f 0.50, т.пл. 210–212°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.21–1.44 м (5H), 1.50–1.56 м (1H), 1.60–1.71 м (2H) и 1.81–1.90 м (2H, C_6H_{11}); 1.46–1.56 м (3H) и 1.58–1.82 м [7H, $(\text{CH}_2)_5$], 2.35 с (3H, CH_3), 3.74 с (2H, CH_2), 3.78–3.87 м (1H, NHCH), 9.98 д (1H, NHCH , J 7.7 Гц), 11.66 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 59.72; Н 7.34; N 14.27; S 8.29. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 59.35; Н 6.97; N 13.90; S 7.92.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений сняты на спектрометре Varian Mercury («Varian», США), внутренний стандарт – ТМС. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 («Silufol», Чехия) в системе элюентов ацетон–бензол (1:2), проявление парами иода. Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal 9100 (Великобритания).

Соединение **1d** синтезировано по известной методике [9], а соединения **2a–f** и **3a–f** – по известным методикам [13].

ВЫВОДЫ

Взаимодействием N -замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с тиосемикарбазидом синтезированы их новые полигетеросопряженные производные, содержащие остаток тиомочевины, которые далее конденсируются с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты с замыканием оксотиазолидинилиденового цикла и образованием двудерных и полигетеросопряженных систем. Синтезированные соединения проявляют антибактериальную активность от умеренной до определенной в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus* – 209p, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательных (*Shigella Flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55) бактерий, уступающей таковой фуразолидона.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г. *Хим. ж. Арм.* **1993**, 46, 219–236.
2. Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г. *Хим. ж. Арм.* **2007**, 60, 698–712.
3. Bellini F., Rossi R. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1089–1103. doi 10.2174/1385272043370195
4. Hovhannisyanyan A., Pham T.H., Bouvier D., Piroyan A., Dufau L., Qin L., Cheng Y., Melikyan G., Reboud-Ravaux M., Bouvier-Durand M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1571–1580. doi 10.1016/j.bmcl.2014.01.072
5. Hayek S., Pietrancosta N., Hovhannisyanyan A., Alves de Sousa R., Bekaddour N., Ermellino L., Tramontano E., Arnold S., Sardet C., Dairou J., Diaz O., Lotteau V., Nisole S., Melikyan G., Herbeuval J.-P., Vidalain P.-O. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 186, 111855. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111855
6. Игидов Н.М., Рубцов А.Е. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1498–1505. [Igidov N.M., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1459–1464.] doi 10.1134/S1070428019100026
7. Аюкян Р.М. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1296–1299. [Hakobyan R.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1238–1240.] doi 10.1134/S1070428019080268
8. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 1287–1291. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1484–1487.] doi 10.1134/S1070428020080217
9. Avetissyan A., Karapetyan L. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 7–19. doi 10.1080/00397910701739022
10. Tokmajyan G.G., Karapetyan L.V., Paronikyan R.V., Stepanyan H.M. *Proc. YSU (Chem. Bio. Sci.)*, **2019**, 53, 156–160.
11. Аветисян А.А., Карапетян Л.В., Тадевосян М.Д. *Изв. АН. Сер. хим.* **2010**, 59, 953–955. [Avetisyan A.A., Karapetyan L.V., Tadevosyan M.D. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, 59, 974–976.] doi 10.1007/s11172-010-0192-2
12. Аветисян А.А., Карапетян Л.В. *ЖОрХ.* **2009**, 45, 1589–1590. [Avetisyan A.A., Karapetyan L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 1578–1580.] doi 10.1134/S1070428009100303
13. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г., Макарян Г.М. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1796–1799. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G., Makaryan G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1806–1808.] doi 10.1134/S1070428019110265
14. *Руководство по проведению исследований доклинических лекарственных средств.* Ред. А.Н. Миронова. М.: Медицина, **2012**.
15. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* М.: Новая волна, **2010**.

Synthesis and Antibacterial Activity of New Poly Heteroconjugated and Binuclear Systems Based on *N*-Substituted 2-Imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides

L. V. Karapetyan^{a, *}, G. G. Tokmajyan^a, and R. V. Paronikyan^b

^a Yerevan State University, ul. A. Manukyana, 1, Yerevan, 0025 Armenia

*e-mail: lkarapetyan@ysu.am

^b Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, prosp. Azatutyun, 26, Yerevan, 0014 Armenia

Received November 1, 2020; revised November 12, 2020; accepted November 19, 2020

New *N*-substituted iminodihydrofurans containing thiourea residue have been synthesized by the interaction of *N*-substituted 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides with thiosemicarbazide. Next the synthesized *N*-substituted iminodihydrofurans have been condensed with ethyl chloroacetate, farther heterocyclization to oxothiazolidinylidene ring afforded binuclear and polyheteroconjugated systems. Synthesized compounds exhibited moderate to defined antibacterial activities against Gram-positive (*Staphylococcus aureus* – 209p, *Bacillus subtilis*) and Gram-negative (*Shigella Flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55) bacteria compared to furazolidone.

Keywords: *N*-substituted 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides, thiosemicarbazide, ethyl chloroacetate, polyheteroconjugated and binuclear systems, antibacterial activity