

***N,N*-Dipakeistųjų β -aminorūgščių, savo struktūroje turinčių funkcionalizuotą tiazolo fragmentą, sintezė ir antibakterinis aktyvumas**

E. Urbonavičiūtė, R. Vaickelionienė, G. Vaickelionis, V. Mickevičius

*Kauno technologijos universitetas,
Radvilėnų pl. 19, LT-50270 Kaunas, Lietuva
El. paštas vytautas.mickevicius@ktu.lt*

crossref <http://dx.doi.org/10.5755/j01.ct.68.1.18877>

Gauta 2016 m. gruodžio 19 d.; priimta spaudai 2017 m. kovo 1 d.

Susintetinta eilė funkcionalizuotą tiazolo žiedą turinčių *N,N*-dipakeistųjų β -aminorūgščių. Antibakterinis gautų junginių poveikis *Xanthomonas campestris*, *Rhizobium radiobacter* ir *Escherichia coli* bakterijų padermėms iširtas difuzijos į agarą metodu. Tyrimais nustatyta, kad tiazolono ir 4-chlorbenzaldehido kondensacijos produktas (Z)-3-[(5-(4-chlorbenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis slopina bakterijų *Xanthomonas campestris* ir *Rhizobium radiobacter* augimą.

Reikšminiai žodžiai: β -aminorūgštys, tiazolai, tiazolonai, kondensacija, antibakterinis aktyvumas, difuzijos į agarą metodas.

Įvadas

Pastaruojų metu visame pasaulyje pastebimas įvairiausių ligų sukėlėjų atsparumas antibiotikams [1–3]. Todėl mokslininkai vis labiau susitelkia spręsti šią problemą, kad užkirstų kelią pavojingoms infekcijoms plisti. Tiazolo dariniai yra nepakeičiamos medžiagos įvairiausiems vaistiniams preparatams kurti. Jiems būdingos itin plataus spektro biologinės savybės, pavyzdžiui, tiazolo fragmentas yra vitamino B1 sudėtyje, minėtieji junginiai pasižymi antioksidacinėmis [4–6], uždegimo [7–9], ŽIV [10, 11], vėžio [12–14], taip pat grybelio ir parazitų [15–17] slopinamosiomis savybėmis.

Atsižvelgiant į plačias šių junginių taikymo sritis, šio darbo tikslas buvo susintetinti naujas *N,N*-dipakeistasias β -aminorūgštis, savo struktūroje turinčias funkcionalizuotą tiazolo fragmentą, ir atlikti susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo tyrimą.

Medžiagos ir tyrimų metodikos

Junginių sintezės metodikos

Susintetintų junginių BMR spektrai užrašyti *Bruker Ascend* spektrometru (^1H BMR – 400 MHz, ^{13}C BMR – 100 MHz). Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS), tirpikliu – deuterintas dimetilsulfoksidas (DMSO- d_6). Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis

dalimis (m. d.), IR spektrai užrašyti PERKIN ELMER SpectrumBx FT-IR (KBr tabl.) aparatu. Reakcijos eiga ir gautų junginių grynumas tikrinti plonasluoksnės chromatografijos būdu (plokštelės *Silicagel 60 F₂₅₄*, ryškinta ultravioletinėje šviesoje, $\lambda = 254$ nm ir 366 nm). Produktų lydymosi temperatūra nustatyta aparatu B-540 (*Büchi Corporation*, JAV), elementinė analizė atlikta analizatoriumi CE-440 (*Exeter Analytical*, Didžioji Britanija). Masės spektras užrašytas *Bruker maxis 4G* spektrometru.

3-[(4-Metoksifenil)(tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (2). Tioureido rūgšties **1** (3 mmol, 0,76 g), chloroacetaldehido (6 mmol, 0,47 g) ir vandens (15 ml) mišinys virinamas 3 h. Tirpalas atvėsinamas, į jį suberiamas natrio acetatas (6 mmol, 0,492 g) ir maišoma 5 min. Gauti kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami. Gautas junginys gryninamas jį tirpinant 5 % natrio hidroksido tirpale (10 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą neutralizuojant praskiesta (1 : 1) acto rūgštimi iki pH 6.

Išėiga 0,41 g (46 %), lyd. t. 146–147 °C.

IR (v, cm^{-1}): 3274 (O–H); 1670 (C=O), 1515 (C=N).

^1H BMR, δ , m.d.: 2,41 (2H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2CO); 3,77 (3H, s, OCH_3); 3,97 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, NCH_2); 6,63 (1H, d, $J = 3,6$ Hz, SCH); 7,00 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,13 (1H, d, $J = 3,6$ Hz, NCH); 7,30 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, H_{Ar}).

¹³C BMR, δ, m.d.: 33,95 (CH₂CO); 49,62 (NCH₂); 55,35 (OCH₃); 107,56; 115,17; 128,83; 137,77; 139,29; 158,23 (C_{Ar}, C_{Tiazol}); 170,60 (C=N); 173,73 (COOH).

Apskaičiuota, %: C 56,10; H 5,07; N 10,06. C₁₃H₁₄N₂O₃S. Nustatyta, %: C 56,07; H 5,02; N 10,10.

3-[(4-Metoksifenil)(4-metiltiazol-2-il)amino]propano rūgštis (3). Tioureido rūgšties **1** (3 mmol, 0,76 g), chloracetono (3,6 mmol, 0,33 g) ir acetono (15 ml) mišinys virinamas 3 h. Tirpalas atvėsinamas, skiedžiamas vandeniui (20 ml), suberiamas natrio acetatas (6 mmol, 0,49 g) ir maišoma 5 min. Gauti kristalai filtruojami, plaunami vandeniui ir džiovinami. Gautas junginys gryninamas jį tirpinant 5 % natrio hidroksido tirpale (10 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinant praskiesta (1 : 1) acto rūgštimi iki pH 6.

Išieiga 0,54 g (58 %), lyd. t. 144–145 °C.

IR (ν, cm⁻¹): 3435 (O–H); 1709 (C=O); 1512 (C=N).

¹H BMR, δ, m.d.: 2,14 (3H, s, CH₃); 2,56 (2H, t, J = 7,1 Hz, CH₂CO); 3,78 (3H, s, OCH₃); 4,01 (2H, t, J = 7,2 Hz, NCH₂); 6,21 (1H, s, SCH); 7,01 (2H, d, J = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,30 (2H, d, J = 8,9 Hz, H_{Ar}); 12,30 (1H, pl. s, COOH).

¹³C BMR, δ, m.d.: 17,52 (CH₃); 32,45 (CH₂CO); 48,38 (NCH₂); 55,36 (OCH₃); 102,00; 115,19; 129,05; 137,27; 148,44; 158,38; 169,77 (C_{Ar}, C_{Tiazol}, C=N); 172,70 (COOH).

Apskaičiuota, %: C 57,52; H 5,52; N 9,58. C₁₄H₁₆N₂O₃S. Nustatyta, %: C 57,58; H 5,48; N 9,60.

3-[(4-Metoksifenil)-(4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol-2-il)amino]propano rūgštis (4). Tioureido rūgšties **1** (5 mmol, 1,27 g), 2-bromcikloheksanono (5 mmol, 0,88 g), natrio acetato (10 mmol, 0,82 g) ir 2-propanolio (25 ml) mišinys virinamas 4 h, tirpiklis nudistiliuojamas rotaciniu garintuvu, likutis plaunamas acetonu. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami acetonu, džiovinami. Gautas junginys gryninamas jį tirpinant 5 % natrio karbonato tirpale (15 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinant praskiesta (1 : 1) acto rūgštimi iki pH 6.

Išieiga 0,77 g (39 %), lyd. t. 166–167 °C.

IR (ν, cm⁻¹): 3413 (O–H); 1714 (C=O); 1508 (C=N).

¹H BMR, δ, m.d.: 1,70 (4H, m, 2CH₂); 2,38–2,48 (4H, m, 2CH₂); 2,53 (2H, t, J = 7,3 Hz, CH₂CO); 3,77 (3H, s, OCH₃); 3,96 (2H, t, J = 7,3 Hz, NCH₂); 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,27 (2H, d, J = 8,9 Hz, H_{Ar}); 12,35 (1H, pl. s, OH).

¹³C BMR, δ, m.d.: 22,45; 22,69; 23,09; 26,51 (4CH₂) 32,46 (CH₂CO); 48,11 (NCH₂); 55,35 (OCH₃); 115,08; 116,08; 128,97; 137,53; 145,56; 158,27; 167,16 (C_{Ar}, C=N); 172,78 (COOH).

Apskaičiuota, %: C 61,42; H 6,06; N 8,43. C₁₇H₂₀N₂O₃S. Nustatyta, %: C 61,46; H 5,99; N 8,48.

3-[(4-Metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgštis (5). Tioureido rūgšties **1** (3 mmol, 0,76 g), monochloracto rūgšties (3,6 mmol, 0,34 g), natrio karbonato (3,6 mmol, 0,38 g) ir vandens (15 ml) mišinys virinamas 2 h. Tirpalas atvėsinamas ir neutralizuojamas praskiesta (1 : 1) acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniui, džiovinami. Gautasis junginys gryninamas jį tirpinant 5 % kalio karbonato tirpale (10 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinant praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH 6.

Išieiga 0,39 g (43 %), lyd. t. 190–191 °C.

IR (ν, cm⁻¹): 1723, 1698 (C=O); 1513 (C=N).

¹H BMR, δ, m.d.: 2,54 (2H, t, J = 7,3 Hz, CH₂CO); 3,79 (3H, s, OCH₃); 3,89 (2H, s, SCH₂); 4,11 (2H, t, J = 7,3 Hz, NCH₂); 7,05 (2H, d, J = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,37 (2H, d, J = 8,9 Hz, H_{Ar}).

¹³C BMR, δ, m.d.: 32,06 (CH₂CO); 40,77 (SCH₂); 50,19 (NCH₂); 55,67 (OCH₃); 115,08; 129,64; 132,85; 159,86 (C_{Ar}); 172,23 (COOH); 183,91 (C=N); 187,40 (C=O).

Apskaičiuota, %: C 53,05; H 4,79; N 9,52. C₁₃H₁₄N₂O₄S. Nustatyta, %: C 53,09; H 4,72; N 9,48.

3-[(5,5-Dibrom-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (6). Tiazolonas **5** (2 mmol, 0,59 g) ištirpinamas acto rūgštyje (15 ml), sulašinamas bromas (5 mmol, 0,39 g) ir reakcijos mišinys maišomas 30 °C temperatūroje 3 h. Paskui skiedžiamas vandeniui (20 ml), suberiamas natrio acetatas (3 mmol, 0,32 g) ir maišoma 5 min. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniui, džiovinami.

Išieiga 0,50 g (55 %), lyd. t. 185–186 °C (iš 2-propanolio).

IR (ν, cm⁻¹): 3412 (O–H); 1719, 1708 (C=O); 1510 (C=N).

¹H BMR, δ, m.d.: 2,54–2,61 (2H, m, CH₂CO); 3,82 (3H, s, OCH₃); 4,12–4,28 (2H, m, NCH₂); 7,05–7,12 (2H, m, H_{Ar}); 7,37–7,48 (2H, m, H_{Ar}); 11,78 (1H, pl. s, OH).

¹³C BMR, δ, m.d.: 31,64 (CH₂CO); 50,01 (NCH₂); 52,18 (CBr₂); 55,64 (OCH₃); 115,23; 129,33; 130,74; 160,40 (C_{Ar}); 171,81; 175,72; 180,03 (COOH, C=O, C=N).

Apskaičiuota, %: C 34,54; H 2,68; N 6,20.
C₁₃H₁₂Br₂N₂O₄S. Nustatyta, %: C 34,59; H 2,69;
N 6,24.

Bendrasis 2,5-dipakeistųjų tiazolonų gavimo būdas (7–12). Tiazolono **5** (2 mmol 0,59 g), atitinkamo karbaldehido (2,2 mmol), natrio karbonato (3 mmol, 0,32 g), vandens (15 ml) ir 2-propanolio (5 ml) mišinys maišant šildomas 70 °C temperatūroje 24 h, paskui skiedžiamas vandeniu (10 ml) ir parūgštinamas praskiesta (1 : 1) acto rūgštimi iki *pH* 6. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami. Gautieji junginiai **7–12** gryninami juos tirpinant 5 % natrio karbonato tirpale (10 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinant praskiesta (1 : 1) acto rūgštimi iki *pH* 6.

(Z)-3-[(5-Benziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il](4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (7)

Išgauna 0,42 g (55 %), lyd. t. 75–76 °C.

IR (ν, cm⁻¹): 3424 (O–H); 1730, 1686 (C=O), 1509 (C=N).

¹H BMR, δ, m.d.: 2,57 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, CH₂CO); 3,83 (3H, s, OCH₃); 4,22 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, NCH₂); 7,10 (2H, d, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,35–7,46 (5H, m, H_{Ar}); 7,49 (2H, d, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,63 (1H, s, CH).

¹³C BMR, δ, m.d.: 32,22 (CH₂CO); 50,27 (NCH₂); 55,55 (OCH₃); 115,09; 129,25; 129,35; 129,46; 129,65; 129,83; 130,23; 132,45; 133,74; 159,93 (C_{Ar}); 172,19; 176,67; 179,63 (COOH, C=O, C=N).

Apskaičiuota, %: C 62,18; H 4,78; N 7,33.
C₂₀H₁₈N₂O₄S. Nustatyta, %: C 62,13; H 4,81;
N 7,29.

(Z)-3-[(5-(4-Brombenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (8)

Išgauna 0,72 g (78 %), lyd. t. 118–119 °C.

IR (ν, cm⁻¹): 1730, 1693 (C=O); 1509 (C=N).

¹H BMR, δ, m.d.: 2,57 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 3,83 (3H, s, OCH₃); 4,22 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, NCH₂); 7,10 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}); 7,38 (2H, d, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 7,49 (2H, d, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,60 (1H, s, CH); 7,64 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}).

¹³C BMR, δ, m.d.: 32,18 (CH₂CO); 50,33 (NCH₂); 55,56 (OCH₃); 115,12; 123,17; 129,02; 129,65; 130,15; 131,29; 132,25; 132,39; 132,98 159,95 (C_{Ar}); 172,21; 176,45; 179,50 (COOH, C=O, C=N).

Apskaičiuota, %: C 52,07; H 3,71; N 6,07.
C₂₀H₁₇BrN₂O₄S. Nustatyta, %: C 52,06; H 3,68;
N 6,02.

(Z)-3-[(5-(4-Chlorbenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (9)

Išgauna 0,58 g (69 %), lyd. t. 193–194 °C.

IR (ν, cm⁻¹): 1748 (C=O); 1510 (C=N).

¹H BMR, δ, m.d.: 2,58 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 3,83 (3H, s, OCH₃); 4,22 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, NCH₂); 7,10 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}); 7,44–7,52 (6H, m, H_{Ar}); 7,62 (1H, s, CH); 12,62 (1H, pl. s, OH).

¹³C BMR, δ, m.d.: 32,11 (CH₂CO); 50,27 (NCH₂); 55,56 (OCH₃); 115,12; 128,93; 129,33; 129,65; 130,05; 131,11; 132,39; 132,65; 134,31; 159,96 (C_{Ar}); 172,23; 176,47; 179,50 (COOH, C=O, C=N).

Apskaičiuota, %: C 57,62; H 4,11; N 6,72.
C₂₀H₁₇ClN₂O₄S. Nustatyta, %: C 57,59; H 4,15;
N 6,70.

(Z)-3-[(5-(4-Fluorbenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (10)

Išgauna 0,58 g (73 %), lyd. t. 200–201 °C.

IR (ν, cm⁻¹): 1750 (CO); 1510 (C=N).

¹H BMR, δ, m.d.: 2,61 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 3,84 (3H, s, OCH₃); 4,23 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, NCH₂); 7,10 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}); 7,29 (2H, t, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,47–7,54 (4H, m, H_{Ar}); 7,64 (1H, s, CH); 12,51 (1H, pl. s, OH).

¹³C BMR, δ, m.d.: 31,91 (CH₂CO); 50,06 (NCH₂); 55,56 (OCH₃); 115,11; 116,39 (d, *J* = 22,0 Hz); 129,07 (d, *J* = 2,4 Hz); 129,21; 129,66; 130,38 (d, *J* = 3,1 Hz); 131,83 (d, *J* = 8,7 Hz); 132,41; 159,95; 162,53 (d, *J* = 249,4 Hz) (C_{Ar}); 172,03; 176,63; 179,57 (COOH, C=O, C=N).

Apskaičiuota, %: C 59,99; H 4,28; N 7,00.
C₂₀H₁₇FN₂O₄S. Nustatyta, %: C 60,03; H 4,29;
N 7,04.

(Z)-3-[(5-Furan-2-ilmetilen-4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (11)

Išgauna 0,60 g (80 %), lyd. t. 159–160 °C.

IR (ν, cm⁻¹): 3490 (O–H); 1730 (C=O); 1509 (C=N).

¹H BMR, δ, m.d.: 2,59 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 3,84 (3H, s, OCH₃); 4,21 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, NCH₂); 6,63–6,66 (1H, m, CH_{Furan}); 6,94 (1H, d, *J* = 3,4 Hz, CH_{Furan}); 7,11 (2H, d, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,43 (1H, s, CH); 7,48 (2H, d, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,88 (1H, d, *J* = 1,3 Hz, CH_{Furan}); 12,46 (1H, pl. s, OH).

¹³C BMR, δ, m.d.: 31,97 (CH₂CO); 49,81 (NCH₂); 55,56 (OCH₃); 113,30; 115,09; 116,81; 117,09; 126,65; 129,72; 132,52; 146,53; 149,53; 159,91 (C_{Ar}); 172,08; 177,26; 179,45 (COOH, C=O, C=N).

Apskaičiuota, %: C 58,05; H 4,33; N 7,52. C₁₈H₁₆N₂O₅S. Nustatyta, %: C 57,99; H 4,36; N 7,51.

(Z)-3-[(4-Metoksifenil)-(4-oxo-5-tiofen-2-ilmetilen-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgštis (12)

Išga 0,50 g (64 %), lyd. t. 180–181 °C.

IR (ν, cm⁻¹): 1726, 1680 (C=O); 1509 (C=N).

¹H BMR, δ, m.d.: 2,57 (2H, t, J = 7,4 Hz, CH₂CO); 3,84 (3H, s, OCH₃); 4,21 (2H, t, J = 7,4 Hz, NCH₂); 7,11 (2H, d, J = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,16–7,21 (1H, m, CH_{Tiofen}); 7,48 (1H, s, CH); 7,50–7,54 (2H, m, H_{Ar}); 7,77 (1H, d, J = 5,0 Hz, CH_{Tiofen}); 7,85 (1H, s, CH_{Tiofen}); 12,68 (1H, pl. s, OH).

¹³C BMR, δ, m.d.: 32,20 (CH₂CO); 50,14 (NCH₂); 55,56 (OCH₃); 115,06; 123,24; 127,53; 128,87; 129,70; 131,37; 132,53; 133,32; 138,49; 159,95 (C_{Ar}); 172,18; 175,78; 179,35 (COOH, C=O, C=N).

Apskaičiuota, %: C 55,65; H 4,15; N 7,21. C₁₈H₁₆N₂O₅S₂. Nustatyta, %: C 55,63; H 4,16; N 7,18.

3-[[5-(E)-4-[[2-[(2-Karboksietil)-(4-metoksifenil)amino]-4-okso-1,3-tiazol-5(4H)-iliden] metil]fenil]metiliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-[(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (13). Tiazolono **5** (2 mmol, 0,59 g), tereftalaldehido (1,2 mmol, 0,16 g), natrio karbonato (3 mmol, 0,32 g), vandens (15 ml) ir propanolio (5 ml) mišinys virinamas 24 h, skiedžiamas vandeniu (10 ml) ir parūgštinamas praskiesta (1 : 1) acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami. Gautasis junginys gryninamas jį tirpinant 5 % natrio karbonato tirpale (10 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinant praskiesta (1 : 1) acto rūgštimi iki pH 6.

Išga 0,54 g (40 %), lyd. t. virš 300 °C skyla (iš 2-propanolio).

IR (ν, cm⁻¹): 3376 (OH), 1700 (C=O), 1509 (C=N).

¹H BMR, δ, m.d.: 2,58–2,65 (4H, m, CH₂CO); 3,84; 3,85 (6H, 2s, OCH₃); 4,20–4,28 (4H, m, NCH₂); 7,07–7,73 (14H, m, 2CH=, H_{Ar}); 12,47 (2H, pl. s, OH).

¹³C BMR, δ, m.d.: 31,91; 31,92 (2CH₂CO); 50,23; 50,26 (2NCH₂); 55,54; 55,58 (2OCH₃); 115,14; 128,83; 129,64; 129,99; 130,18; 130,23;

130,52; 130,54; 132,42; 132,64; 136,10; 136,99; 139,34; 139,36; 147,78; 159,94; 160,01; 167,57; 167,58 (C_{Ar}, CH=); 172,03; 172,04; 176,55; 176,58; 179,31; 179,55 (2COOH, 2C=O, 2C=N)

Nustatyta, m/z: 687,1580 [M+H]⁺.

C₃₄H₃₀N₄O₈S₂. Apskaičiuota, m/z: 687,1583.

Apskaičiuota, %: C 59,46; H 4,40; N 8,16.

C₃₄H₃₀N₄O₈S₂. Nustatyta, %: C 59,40; H 4,36; N 8,19.

Antibakterinio aktyvumo tyrimo metodika

Žinoma, kad tiazolo ir tiazolono fragmentus turintys junginiai neretai pasižymi biologiniu aktyvumu. Darbe susintetintų junginių **1–13** antibakterinės savybės iširtos naudojant tris bakterijų padermes: *Xanthomonas campestris*, *Escherichia coli* ir *Rhizobium radiobacter*. Tyrimai atlikti Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedros Biotechnologijos laboratorijoje. Bakterijų augimui ir antibakteriniam aktyvumui nustatyti buvo paruošti 1000, 500, 250, 125, 50, 25 μg/ml koncentracijų tiriamųjų junginių tirpalai dimetilsulfoksido ir naudota Luria-Bertani (LB) terpė. Antibakterinis tirpalų poveikis tirtas difuzijos į agarą metodu ant LB terpės Petri lėkštelėse užpylus 50 μl *Xanthomonas campestris*, *Escherichia coli* arba *Rhizobium radiobacter* bakterijų suspensijos, lėkšteles uždengus steriliais popieriniais diskeliais ir ant jų užlašinus 25 μl tiriamo junginio tirpalo. Petri lėkštelės 24 h laikytos 37 °C temperatūroje. Paskui išmatuotas antibakterinio poveikio zonos skersmuo. Kaip standartas naudotas ampicilinas.

Rezultatai ir jų aptarimas

Sintezė

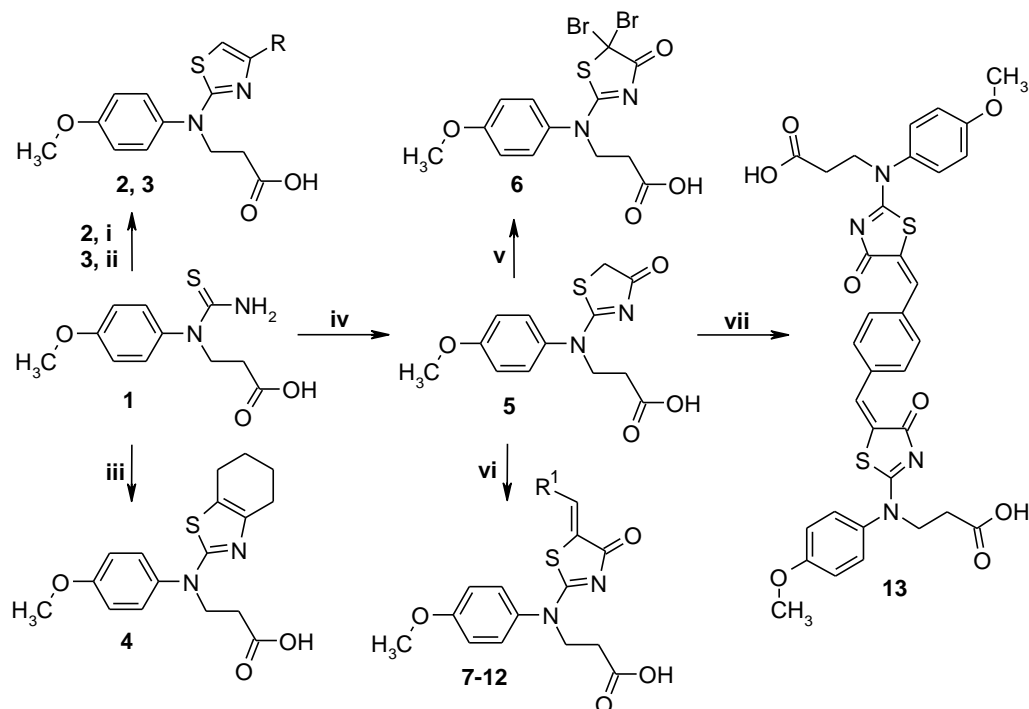
Šiame darbe iširtos junginio **1**, turinčio tioamidinį pakaitą, reakcijos su halogenkarbonilniais junginiais. Vykstant reakcijoms su chloracetaldehidu vandenyje ir 1-chloropropan-2-onu acetone mišinio virimo temperatūroje atitinkamai gauta 3-[(4-metoksifenil)(tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**2**) ir 3-[(4-metoksifenil)(4-metiltiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**3**) (1 schema). Produktas **2** išskirtas į reakcijos mišinį įdėjus natrio acetato, o junginys **3** – reakcijos mišinį praskiedus vandeniu ir pridėjus natrio acetato. Penkianario heterociklo susiformavimą junginyje **2** įrodo ¹H BMR spektre esantys dubletai ties 6,63 (SCH=) ir 7,13 (NCH=) m. d. (J = 3,6 Hz) ir spektrinė linija ¹³C BMR spektre ties 170,60 m. d., priskirta heterociklo C=N fragmentui. Junginio **3** atitinkamuose BMR

spektuose matomas singletas ties 6,21 m. d. (SCH=) ir rezonansinė linija ties 169,77 m. d. (C=N).

Virinant tioureido rūgšties **1** ir ciklinio halogenkarbonilinio junginio 2-bromcikloheksanono mišinį 2-propanolyje ir esant jame natrio acetato pertekliui, gauta 3-[(4-metoksifenil)-(4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**4**). Junginio **4** ¹H BMR spektre ties 1,70 m. d. esančio singlato ir dublato ties 2,44 m. d. integraliniai intensyvumai atitinka

susiformavusio kondensuotos struktūros šešianario ciklo keturių metilengrupių protonų skaičių. ¹³C BMR spektre šių fragmentų anglies atomų signalai matomi ir ties 22,45, 22,49, 23,09, 26,51 m. d.

Junginiui **1** reaguojant su monochloracto rūgštimi vandenyje mišinio virimo temperatūroje ir reakcijos mišinyje esant natrio karbonato, gautas tiazolonas **5**, kuris panaudotas junginių **6–13** sintezei.



Čia **2** R = H, **3** R = CH₃; **7** R¹ = C₆H₅,

8 R¹ = 4-BrC₆H₄, **9** R¹ = 4-ClC₆H₄, **10** R¹ = 4-FC₆H₄, **11** R¹ = 2-furil, **12** R¹ = 2-tienil;

i: ClCH₂CHO, vanduo, Δ, 3 h, CH₃COONa; **ii**: ClCH₂COCH₃, acetonas, Δ, 3 h, vanduo, CH₃COONa; **iii**: 2-bromcikloheksanonas, CH₃COONa, 2-propanolis, Δ, 4 h; **iv**: ClCH₂COOH, Na₂CO₃, vanduo, Δ, 2 h, CH₃COOH iki pH 6; **v**: acto rūgštis, Br₂, 30 °C, 3 h, vanduo, CH₃COONa; **vi**: atitinkamas karbaldehidai, Na₂CO₃, vanduo+2-propanolis (3 : 1), 70 °C, 24 h, vanduo, CH₃COOH (1 : 1) iki pH 6; **vii**: tereftalaldehidai, Na₂CO₃, vanduo+2-propanolis (3 : 1), Δ, 24 h, vanduo, CH₃COOH (1 : 1) iki pH 6

1 schema. Junginių, turinčių funkcionalizuotą tiazolo fragmentą, sintezė.

Ištyrus 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgšties (**5**) chemines savybes, nustatyta, kad tiazolono žiede esančios CH₂ grupės protonai nesunkiai pakeičiami bromo atomais, taip pat lengvai dalyvauja kondensacijos reakcijose su aldehidais.

Tiazolono **5** brominimo reakcija atlikta acto rūgštyje 30 °C temperatūroje. 5,5-Dibromtiazolonas **6** gautas reakcijos mišinį praskiedus vandeniu ir įdėjus natrio acetato. Susidariusi struktūra lengvai įrodyta lyginant pradinio junginio **5** ir produkto **6** BMR spektrus: pastarojo junginio ¹H BMR spektre nėra SCH₂

grupei priklausančio signalo, tačiau ¹³C BMR spektre ties 52,18 m. d. yra nauja rezonansinė smailė, kurią galima priskirti CBr₂ fragmento anglies atomui.

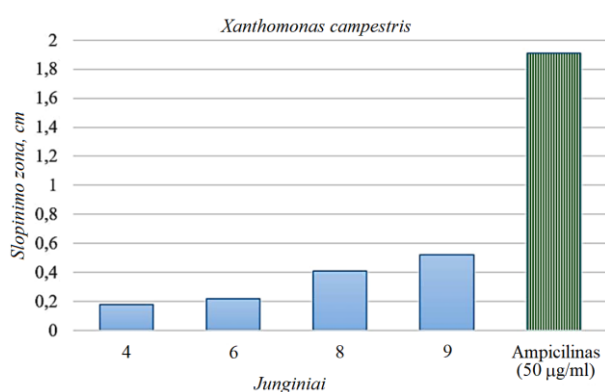
Junginio **5** kondensacijos reakcijos su aldehidais vykdytos vandens ir 2-propanolio mišinyje 70 °C temperatūroje, mišinyje esant natrio karbonato. Produktai **7–12** iš reakcijos mišinių išskirti tirpalus neutralizavus acto rūgštimi iki pH 6. Analizuojant gautųjų junginių **7–10** ¹H BMR spektrus, C=CH–R fragmento CH grupės protonų signalai matomi 7,60–7,64 m. d. intervale, o kondensacijos produktų **11** ir **12** – atitinkamai

ties 7,43 ir 7,48 m. d. Susintetintų tiazolono darinių 7–12 BMR spektrų analizė parodė, kad naujieji junginiai gauti Z izomerų pavidalu [18].

Tiazolono 5 kondensacijos reakcijoje panaudojus dialdehidą tereftalaldehidą ir reakciją vykdant tomis pat sąlygomis, gauta 3-[[5-[4-[[2-[(2-karboksietil)-(4-metoksifenil)amino]-4-okso-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]metil]fenil]metiliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (13). Šio junginio ¹³C BMR spektre stebimos dvigubo intensyvumo spektrinės linijos, o ¹H BMR spektre 7,07–7,73 m. d. intervale matomas multipletas, integruojamas 14 protonų, atitinkančių trijų aromatinių žiedų ir dviejų CH= grupių protonų skaičių molekulėje.

Antibakterinio aktyvumo įvertinimas

Iš trylikos tirtų junginių devyni buvo visiškai neaktyvūs *Xanthomonas campestris* bakterijų atžvilgiu ir tik keturių iš jų, t. y. kondensuotojo tiazolo darinio 3-[(4-metoksifenil)-(4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol-2-il)amino]propano rūgšties (4), tiazolono darinių 3-[(5,5-dibrom-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgšties (6), (Z)-3-[(5-(4-brombenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgšties (8) ir (Z)-3-[(5-(4-chlorbenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgšties (9), 1000 µg/ml koncentracijos tirpalai slopino šių bakterijų augimą. Reikia pastebėti tai, kad tokios pat koncentracijos junginio 9 – vienintelio iš tirtų – tirpalas taip pat slopino ir *Rhizobium radiobacter* bakterijų augimą. Tačiau *Escherichia coli* padermės bakterijoms nė vienas iš darbe susintetintų junginių jokios įtakos neturėjo.



1 pav. Junginių 1000 µg/ml koncentracijos tirpalų antibakterinio poveikio prieš bakterijas *Xanthomonas campestris* zonos, cm.

Lyginant darbe tirtų junginių biologines savybes su standartinio preparato ampicilino (50 µg/ml) biologiniu aktyvumu (1 pav.), matyti,

kad susintetinti junginiai gerokai silpniau veikia *X. campestris* ir *Rh. radiobacter* padermių mikrobus.

Išvados

- Susintetintas *N*-(4-metoksifenil)-*N*-tiokarbamoil-β-alaninas, iširtos jo reakcijos su α-halogenkarbonilniais junginiais ir nustatyta, kad reakcijose su:
 - monochloracto rūgštimi susidaro 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgštis;
 - chloracetaldehidu – 3-[(4-metoksifenil)-(tiazol-2-il)amino]propano rūgštis;
 - α-halogenketonu chloracetonu – 3-[(4-metoksifenil)(4-metiltiazol-2-il)amino]propano rūgštis;
 - 2-bromcikloheksnonu – 3-[(4-metoksifenil)(4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol-2-il)amino]propano rūgštis.
- Iširtos kai kurios 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgšties cheminės savybės ir nustatyta, kad:
 - reaguojant heterociklinio žiedo metileniniam fragmentui su aldehidais, gaunami atitinkami 5-pakeistieji 4,5-dihidro-4-oksotiazolai;
 - veikiant bromu, dihidrotiazolo žiedo metileninės grupės vandeniliai pakeičiami bromo atomais.
- Atliktas susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo prieš *Xanthomonas campestris*, *Rhizobium radiobacter* ir *Escherichia coli* tyrimas. Tyrimų rezultatai parodė, kad veiksmingiausia iš jų yra (Z)-3-[(5-(4-chlorbenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis, slopinanti *X. campestris* ir *Rh. radiobacter* bakterijų augimą. *E. coli* bakterijų padermei susintetintieji junginiai jokios įtakos neturi.

Literatūra

- Pereira V., Dias C., Vasconcelos M. C., Rosa E., Saavedra M. J. Antibacterial activity and synergistic effects between Eucalyptus globulus leaf residues (essential oils and extracts) and antibiotics against several isolates of respiratory tract infections (*Pseudomonas aeruginosa*) // Industrial Crops and Products. 2014. Vol. 52. P. 1–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.09.032>
- El Fertas-Aissani R., Messai Y., Alouache S., Bakour R. Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of Klebsiella pneumonia strains isolated from different clinical specimens //

- Pathologie Biologie. 2013. Vol. 61. N 5. P. 209–216.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2012.10.004>
3. **Savoia D., Gottimer C., Crocilla C., Zucca M.** *Streptococcus agalactiae* in pregnant women: Phenotypic and genotypic characters // Journal of Infection. 2008. Vol. 56. N 2. P. 120–125.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2007.11.007>
 4. **Kayagil I., Demirayak S.** Synthesis and anticancer activities of some thiazole derivatives // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2009. Vol. 184. N 9. P. 2197–2207.
<http://dx.doi.org/10.1080/10426500802446181>
 5. **An Tran Nguyen M., Mungara A. K., Kim J.-A., Lee K. D., Park S.** Synthesis, anticancer and antioxidant activity of novel carbazole-based thiazole derivatives // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2015. Vol. 190. N 2. P. 191–199.
<http://dx.doi.org/10.1080/10426507.2014.914933>
 6. **Shih M. H., Ying K. F.** Syntheses and evaluation of antioxidant activity of sydnonyl substituted thiazolidinone and thiazoline derivatives // Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2004. Vol. 12. N 17. P. 4633–4643.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2004.06.033>
 7. **Franklin P. X., Pillai A. D., Rathod P. D., Yerande S., Nivsarkar M., Padh H., Vasu K. K., Sudarsanam V.** 2-Amino-5-thiazolyl motif: A novel scaffold for designing anti-inflammatory agents of diverse structures // European Journal of Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 43. N 1. P. 129–134.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.02.008>
 8. **Giri R. S., Thaker H. M., Giordano T., Williams J., Rogers D., Sudarsanam V., Vasu K. K.** Design, synthesis and characterization of novel 2-(2,4-disubstituted-thiazole-5-yl)-3-aryl-3H-quinazoline-4-one derivatives as inhibitors of NF- κ B and AP-1 mediated transcription activation and as potential anti-inflammatory agents // European Journal of Medicinal Chemistry. 2009. Vol. 44. N 5. P. 2184–2189.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.031>
 9. **Dawood K. M., Gawad H. A., Rageb E. A., Ellithy M., Mohamed H. A.** Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflammatory evaluation of some new benzotriazole and benzofuran-based heterocycles // Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2006. Vol. 14. N 11. P. 3672–3680.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.033>
 10. **Masuda M., Yamamoto O., Fujii M., Ohgami T., Moritomo A., Kontani T., Kageyama S., Ohta M.** Regioselective alkylation of thiazolyl sulfonamides: direct and efficient synthesis of 3-alkylthiazolidene derivatives // Synthetic Comm. 2005. Vol. 35. P. 2305–2316.
<https://doi.org/10.1080/00397910500186730>
 11. **Barreca M. L., Chimirri A., Luca L. D., Monforte A. M., Monforte P., Rao A., Zappala M., Balzarini J., Clercq E. D., Pannecouque C., Witvrouw M.** Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti HIV-1 agents // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2001. Vol. 11. N 13. P. 1793–1796.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)00304-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00304-3)
 12. **Luzina E. L., Popov A. V.** Synthesis and anticancer activity of N-bis(trifluoromethyl)alkyl-N'-thiazolyl and N-bis(trifluoromethyl)alkyl-N'-benzothiazolylureas // European Journal of Medicinal Chemistry. 2009. Vol. 44. N 12. P. 4944–4953.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.08.007>
 13. **Dunn D., Husten J., Ator M. A., Chatterjee S.** Novel poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitors // Bioorg. Med. Chem. 2007. Vol. 17. P. 542–545.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.10.010>
 14. **Gomha S. M., Salah T. A., Hassaneen H. M. E., Abdel-aziz H., Khedr M. A.** Synthesis, characterization and molecular docking of novel bioactive thiazolyl-thiazole derivatives as promising cytotoxic antitumor drug // Molecules. 2016. Vol. 21. N 1. P. 1–17.
<http://dx.doi.org/10.3390/molecules21010003>
 15. **Venugopla K. N., Krishnappa M., Nayak S. K., Subruhmany B. K., Vaderapura J. P., Chalannavar R. K., Gleiser R. M., Odhav B.** Synthesis and antimosquito properties of 2,6-substituted benzo[d]thiazole and 2,4-substituted benzo[d]thiazole analogues against *Anopheles arabiensis* // European Journal of Medicinal Chemistry. 2013. Vol. 65. P. 295–303.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.061>
 16. **Zelisko N., Atamanyuk D., Vasylenko O., Grellier P., Lesyk R.** Synthesis and antitrypanosoma activity of new 6,6,7-trisubstituted thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2013. Vol. 22. N 23. P. 7071–7074.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.09.091>
 17. **Desai N. C., Joshi V. V., Rajpara K. M., Vaghani H. V., Satodiya H. M.** Facile synthesis of novel fluorine containing pyrazole based thiazole derivatives and evaluation of antimicrobial activity // Journal of Fluorine Chemistry. 2012. Vol. 142. P. 67–78.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2012.06.021>
 18. **Chowdhry M. M., Mingos D. M. P., White A. J. P., Williams D. J.** Syntheses and characterization of 5-substituted hydantoins and thiazolines—implications for crystal engineering of hydrogen bonded assemblies. Crystal structures of 5-(2-pyridylmethylene)hydantoin, 5-(2-pyridylmethylene)-2-thiohydantoin, 5-(2-pyridylmethylene)thiazolidine-2,4-dione, 5-(2-pyridylmethylene)rhodanine and 5-(2-pyridylmethylene)-pseudothiohydantoin // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 2000. Vol. 20. P. 3495–3504. <http://dx.doi.org/1039/B004312P>

E. Urbonavičiūtė, R. Vaickelionienė,
G. Vaickelionis, V. Mickevičius

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF *N,N*-DISUBSTITUTED β -AMINO ACIDS CONTAINING FUNCTIONALIZED THIAZOLE FRAGMENT IN THE STRUCTURE

Summary

Aminothiazoles were synthesized from the thioureido acid and halo carbonyl compounds by the Hantzsch method. The bromination of thiazolone, performed in acetic acid at 30 °C, gave the expected product 3-[(5,5-dibromo-4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)(4-methoxyphenyl)amino]propanoic acid. The methylene group in the five-membered heterocyclic ring easily participates in condensation reactions with carbaldehydes. All these reactions were carried out in a mixture of water and 2-propanol in the presence of sodium carbonate. The formed sodium salts were converted into acids by acidifying the reaction mixture with acetic acid to *pH* 6. The 3-[(5-[(4-[(2-carboxyethyl)-(4-methoxyphenyl)amino]-4-oxo-1,3-thiazol-5(4*H*)-ylidene)methyl]phenyl)methylidene]-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)-(4-methoxyphenyl)amino]propanoic acid was obtained analogously to the above-mentioned method, only instead of carbaldehyde using dialdehyde terephthalaldehyde.

The synthesized compounds **1–13** were evaluated for their antibacterial activity against the *Xanthomonas campestris*, *Rhizobium radiobacter* and *Escherichia coli* strains by the agar diffusion technique. Their activities were compared with those of the known antibacterial agent ampicillin (control C). The evaluation was

performed at the Laboratory of Biotechnology of the Department of Organic Chemistry (Kaunas University of Technology). The growth of bacteria and the antibacterial activity were determined by using the Luria-Bertani (LB) nutrition media. The following concentrations of solutions in dimethyl sulfoxide were prepared: 1000, 500, 250, 125, 50 and 25 $\mu\text{g/ml}$. The prepared test-samples were incubated at 37 °C for 48 h. The effectiveness of the compounds was determined by measuring the zones of inhibition on a bacterial culture.

The test cultures of *E. coli* appeared not to be sensitive to any concentration of the tested compounds. Nine of the thirteen compounds were inactive against the *Xanthomonas campestris* bacterium strain, and only four of them – the condensed aminothiazole derivative 3-[(4-methoxyphenyl)-(4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl)amino]propanoic acid (**4**) and thiazolone derivatives 3-[(5,5-dibromo-4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)(4-methoxyphenyl)amino]propanoic acid (**6**), (*Z*)-3-[(5-(4-bromobenzylidene)-4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)(4-methoxyphenyl)amino]propanoic acid (**8**), and (*Z*)-3-[(5-(4-chlorobenzylidene)-4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)(4-methoxyphenyl)amino]propanoic acid (**9**) at a concentration of 1000 $\mu\text{g/ml}$ inhibited the growth of the *X. campestris* strain. It should be noted that compound **9** (at the same concentration) was also active against the *Rh. radiobacter* bacterium strain.

Hence, the results revealed the most effective compound – (*Z*)-3-[(5-(4-chlorobenzylidene)-4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)(4-methoxyphenyl)amino]propanoic acid (**9**), which inhibited the growth of the *Xanthomonas campestris* and *Rhizobium radiobacter* bacteria strains.

Key words: β -amino acids, thiazoles, thiazolones, condensation, antibacterial activity, agar diffusion method.