

СИНТЕЗ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ АЛКІЛ 1-((БЕНЗ)ІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]-ТІАЗИНІЛ)-1*H*-1,2,3-ТРИАЗОЛ-5-КАРБОКСИЛАТІВ

Сливка Н.^а, Салієва Л.^а Вовк М^б

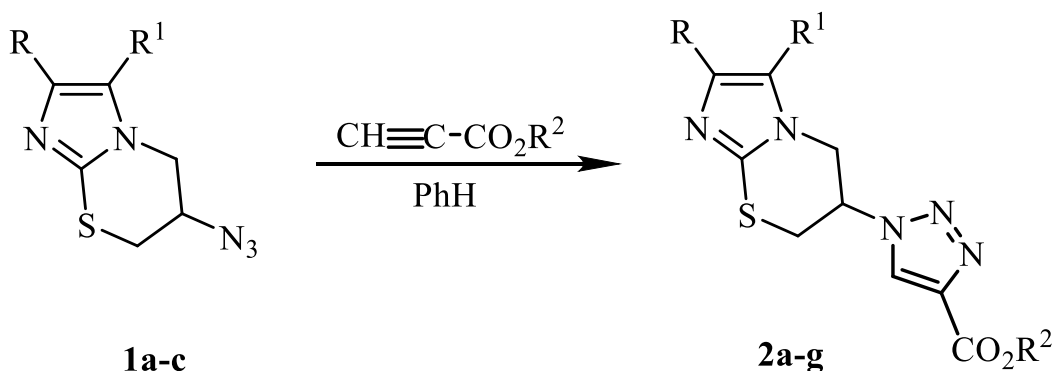
^а Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

^б Інститут органічної хімії НАН України, Київ, Україна

slivka.natalia@vnu.edu.ua

1,2,3-Триазол та його похідні упродовж тривалого часу залишаються у центрі уваги науковців завдяки низці унікальних властивостей: високій здатності до хімічних перетворень, наявності різних видів біологічної активності та, безумовно, незначній токсичності і є одними з найперспективніших базових скаффолдів для подальшого створення на їх основі гібридних структур [1]. Відомо, що функціоналізовані 1,2,3-триазоли володіють різноманітними терапевтичними властивостями, такими як протитуберкульозна, противірусна, антибактеріальна, протиракова, протималярійна активності [2, 3]. Отож, врахувавши ту важливу роль, яку відіграють триазольні цикли в структурі фармакологічно активних сполук [4], доцільним було провести структурну модифікацію імідазотіазинового ядра фаркакофорним триазольним фрагментом та дослідити одержані сполуки на протибактеріальну та протигрибкову активності.

Запропонований підхід до конструювання імідазотіазинових систем з триазольним фрагментом ґрунтувався на використанні в ролі ключових субстратів азидів (бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів **1a-c**. Взаємодією азидів з алкіл алкінами в умовах реакції Хьюзена без використання каталізаторів вдалося регіоселективно одержати відповідні алкіл ((бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилати **2a-g**. Будову вперше синтезованих сполук доведено комплексним фізико-хімічним дослідженням, зокрема, результатами вимірів ЯМР ¹H-, ¹³C та ІЧ –спектрів.



1a R = R¹ = H; **b** R = R¹ = Ph; **c** RR¹ = (CH=CH)₂;

2a R = R¹ = H, R² = *t*-Bu; **b** R = R¹ = Ph, R² = Me; **c** R = R¹ = Ph, R² = Et; **d** R = R¹ = Ph, R² = *t*-Bu; **e** RR¹ = (CH=CH)₂, R² = Me; **f** RR¹ = (CH=CH)₂, R² = Et; **g** RR¹ = (CH=CH)₂, R² = *t*-Bu

Результати скринінгу протибактеріальної та протигрибкової активності вперше синтезованих сполук **2a-g** відносно ряду музейних штамів грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* 410 (BSMU)), грамполітивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 10702) бактерій та грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653 та *Aspergillus niger* K9) засвідчили наявність протимікробної дії даного типу сполук. Мінімальна концентрація розчинів досліджуваних сполук (МБсК), яка зупиняє видимий ріст бактерій *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ATCC та грибів *Candida albicans* і *Aspergillus niger* становить 62.5 мкг/мл. МБсК для штаму бактерії *Staphylococcus aureus* знаходиться в діапазоні 62.5-125 мкг/мл. Найкращі результати зафіксовані при тестуванні сполук **2a-g** відносно бактерії *Proteus mirabilis*, яка серед всіх бактерій роду *Proteus* характеризується найбільшою стійкістю до антимікробних засобів та найчастіше є причиною інфекцій людини. Мінімальна бактеріостатична концентрація становить 31.25 мкг/мл для всієї серії досліджуваних сполук, а для сполук **2b**, **2c**, **2e**, **2g** дана концентрація тестованих сполук має і бактерицидну дію.

Взаємодією азидо(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів **1a-c** із ацетиленкарбоксилатами в умовах реакції Хьюзгена вдалося селективно одержати серію продуктів 1,4-циклоприєднання - алкіл 1-[(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл]-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів **2a-g**, які були досліджені на антибактеріальну та протигрибкову активності. За результатами проведеного біоскринінгу встановлено, що метил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат **2b**, етил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат **2c**, метил 1-(3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат **2e**, трет.-бутил 1-(3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат **2g** в концентрації 31.25 мкг/мл виявились найкращими при тестуванні відносно бактерії *Proteus mirabilis*, яка серед всіх бактерій роду *Proteus* характеризується найбільшою стійкістю до антимікробних засобів.

Література:

1. Zhang B. Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3- triazole hybrids. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 168, 357-372.
2. Zhang S., Gao Z. Xu, C., Ren Q. C., Chang L., Lv Z. S., Feng L. S. Triazole derivatives and their anti-tubercular activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 138, 501.
3. Chu X. M., Wang C., Wang W. L., Liang L. L., Liu W., Gong K. K., Sun K. L. Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 166, 206.
4. Holota S., Derkach H., Antoniv O., Slyvka N., Kutsyk R., Gzella A., Lesyk R. Study of 1,2,4-triazole-3(5)-thiol behavior in reactions with 1-phenyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione derivatives and 3-bromodihydrofuran-2(3*H*)-one and antimicrobial activity of products. *Chem. Proc.* 2021, 3(1), 6.