

# ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Б.Д. Грищук, П.М. Горбовий, В.С. Барановський,  
Л.І. Власик<sup>1</sup>, А.В. Бліндер<sup>1</sup>, С.І. Климнюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НДІ Медико-екологічних проблем МОЗ України, м. Чернівці

<sup>2</sup> Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

УДК 547.53:311.37

## СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ НЕНАСИЧЕНИХ СПОЛУК РЕАКЦІЄЮ АНІОНАРИЛЮВАННЯ

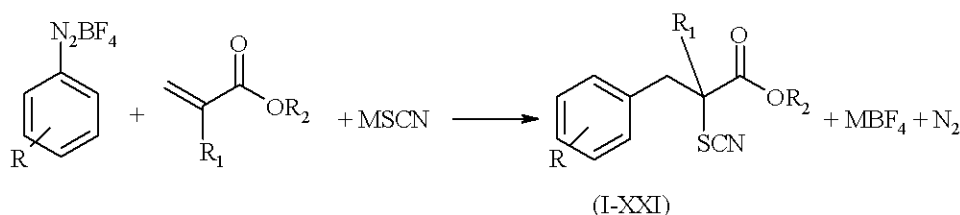
Серед сполук, що виявляють біологічну активність значний інтерес представляють функціалізовані похідні алкенів, широке використання яких стримується відсутністю простих методів їх одержання.

Для синтезу таких похідних використана реакція аніонарилювання [1-3]. На основі цієї реакції розроблені ефективні методи синтезу важкодоступних поліфункціональних сполук – жирно-ароматичних хлоридів, бромідів, нітросполук, тіоціанатів, ізотіоціанатів, сульфідів, ксантогенатів, N,N-діалкілдитіокарбаматів, O,O-діалкіл(діарил)дитіофосфатів, спиртів, етерів і естерів.

Нижче приведені методи синтезу окремих класів таких сполук і виявлені ними антимікробні властивості [4].

### 1-ТІОЦІАНАТО-1-АЛКОКСИКАРБОНІЛ-2-АРИЛЕТАНИ

1-тіоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетани одержані реакцією тетрафлуороборатів арендіазонію з естерами акрилової і метакрилової кислот в ацетоновому чи водно-ацетоновому (1:2) середовищі в присутності тіоціанату калію (натрію, амонію) при температурі  $-70 \div -15^{\circ}\text{C}$  за схемою:



$R=H$  (I, V, VI, X, XIV, XVIII), 4-Me (II, VII, XI, XV, XIX), 3-Me (III, VIII, XII, XVI, XX), 4-Me (IV, IX, XIII, XVII, XXI);  $R^1=H$  (I-V), Me (VI-XXI);  $R^2=Me$  (I-IV, VI-IX), Bu (V, XIV-XVII), Et (X-XIII), *i*-Bu (XVIII-XXI);  $M=Na, K, NH_4$ .

Необхідною умовою проходження реакції є присутність каталізатора – солей купруму [5].

Дослідження тіоціанатів показало, що вони проявляють низьку антибактеріальну активність, за винятком сполуки V, що має виражені антистафілококові й антибактеріальні властивості. Антигрибкові й антибактеріальні властивості 1-тіоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетанів представлені в таблиці 1.

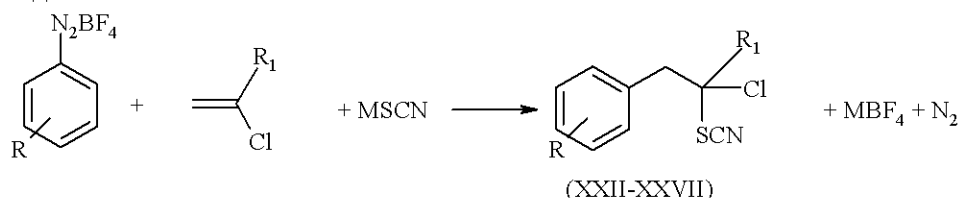
Таблиця 1

№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл						
	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
I	500	31.2	7.8	250	125	62.5	500
II	500	125	31.2	250	125	125	250
III	500	500	7.8	250	125	125	250
IV	500	125	62.5	500	250	500	500
V	500	7.8	1.96	500	250	500	500
XVII	500	62.5	125	500	62.5	125	125
VI-XVI, XVIII-XXI	~500	~500	~500	~250-500	~500	~500	~500

Деякий інтерес представляють сполуки I-IV, похідні яких можуть мати антимікробні властивості. Наявність у складі складноєфірної групи метильного чи бутильного радикалів, а в бензольному ядрі, крім водню, у пара-положенні метоксигрупи, сприяє появі антигрибкової й антимікробної активності [6].

### 1-ТІОЦІАНАТО-1-ХЛОР- І 1-ТІОЦІАНАТО-1,1-ДИХЛОР-2-АРИЛЕТАНИ

Значний інтерес як біологічно активні речовини представляють жирно-ароматичні тіоціанати, що містять галогени в аліфатичному радикалі. Такі сполуки були одержані реакцією тетрафлуороборатів ареназонію з хлористим вінілом і хлористим вініліденом в ацетоновому або водно-ацетоновому (1:4) середовищі в присутності тіоціанату калію (натрію амонію), каталізатора – тіоціанату міді чи заліза за схемою:



$R=H$  (XXII, XXV), 4-Me (XXIII, XXVI), 4-MeO (XXIV, XXVII);

$R^1=H$  (XXII-XXIV), Cl (XXV-XXVII)

Реакція проходить при температурі  $-15 \div -5^\circ\text{C}$ , оптимальне співвідношення реагентів діазосіль – ненасичена сполука – роданід складає 1:2:1,5. Побічною реакцією тіоціанатоарилування є утворення ізотіоціанатобензолів у кількості 10-15% [7].

Антибактеріальні й антигрибкові властивості 1-тіоціанато-1-хлор- і 1-тіоціанато-1,1-дихлор-2-арилетанов приведені в таблиці 2. Як видно з таблиці, цим сполукам властива антимікробна активність широкого спектру. Речовини мають яскраво виражені антикандидозні властивості. Серед синтезованих сполук особливо виділяється своєю антимікробною активністю 1-тіоціанато-1-хлор-2-фенілетан (XXII) [8].

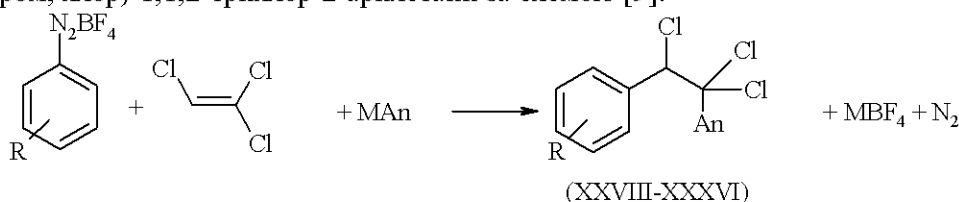
Таблиця 2

№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл				
	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>P. aeruginosa</i>
XXII	125	62.5	0.24	0.24	125
XXIII	250	31.2	15.4	62.5	250
XXIV	62.5	125	7.8	0.24	125
XXV	500	31.2	7.8	500	250
XXVI	500	62.5	15.6	0.24	125
XXVII	250	125	0.24	0.24	125

### 1-ТІОЦІАНАТО(БРОМ, ХЛОР)-1,1,2-ТРИХЛОР-2-АРИЛЕТАНИ

Раніше було встановлено, що 1-аніон-2-арилетани, які містять галогени і родан-групу в тіоціанатній чи ізотіоціанатній формі в положенні 1 карбонового скелету, виявляють особливу антимікробну активність стосовно грампозитивних, граммнегативних і спороутворюючих бактерій і до дріжджових грибів. Збільшення числа атомів галогену або родан-груп у молекулі приводить до посилення антимікробної активності.

Нами були синтезовані продукти хлор-, бром- і тіоціанатоарилування трихлоретилену - 1-тіоціанато(бром, хлор)-1,1,2-трихлор-2-арилетани за схемою [9]:



$R=H$ , An=SCN (XXVIII),  $R=4\text{-Me}$ , An=SCN (XXIX),  $R=4\text{-MeO}$ , An=SCN (XXX),

$R=H$ , An=Br (XXXI),  $R=4\text{-Me}$ , An=Br (XXXII),  $R=4\text{-MeO}$ , An=Br (XXXIII),

$R=H$ , An=Cl (XXXIV),  $R=4\text{-Me}$ , An=Cl (XXXV),  $R=4\text{-MeO}$ , An=Cl (XXXVI).

Тіоціанатоарилування трихлоретилену відбувається при температурі  $-25 \pm -20^{\circ}\text{C}$ , а бром- і хлорарилування – при  $18 \pm 25^{\circ}\text{C}$ . Обов'язковою умовою проходження реакції є присутність каталізатора – солей купруму чи феруму.

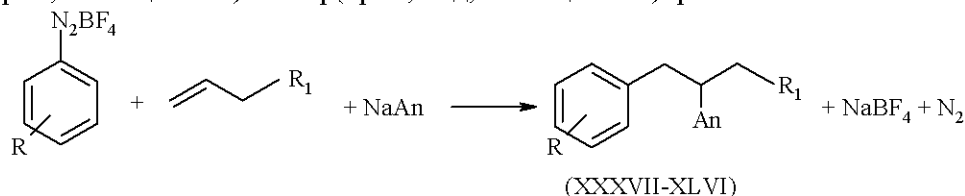
Синтезовані речовини проявляють незначну антигрибкову активність стосовно досліджуваних тест-об'єктів за винятком сполук XXIX-XXXII (таблиця 3). Останні мають високу активність, яка на 1-3 порядки вища ніж в інших досліджуваних речовин. Яскраво вираженими антистафілококовими властивостями володіють сполуки XXIX і XXX, антибациллярними – XXIX-XXXII, а найбільш вираженим антигрибковою дією – сполука XXIX. Проведені дослідження показали, що 1-тіоціанато(бром, хлор)-1,1,2-трихлор-2-арилетани володіють антимікробними властивостями. Введення додатково у карбоновий скелет молекул тіоціанатів атомів хлору або бромю приводить до посилення їх антистафілокової і антибациллярної активності, а в деяких випадках і до розширення спектру дії [10].

Таблиця 3

№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл					
	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
XXIX	0.48	7.8	62.5	0.24	0.24	0.48
XXX	500	15.6	500	62.5	250	125
XXXI	н/а	125	н/а	62.5	500	125
XXXII	500	31.2	500	31.2	500	15.6
XXXIV	н/а	7.8	500	250	500	250

### ТІОЦІАНАТО-, ІЗОТІОЦІАНАТО- І ГАЛОГЕНПОХІДНІ 1-АРИЛПРОПАНІВ

Похідні галоген- і ізотіоціанатопрופןів, що зустрічаються в рослинах у вільному стані чи у виді глікозидів, є фізіологічно активними речовинами, у зв'язку з чим знаходять застосування в медицині як лікарські препарати [11]. Для синтезу зазначених похідних арилпропанів нами використана реакція аніонарилування. Встановлено, що тетрафлуороборати арендіазонію енергійно взаємодіють з 3-хлор(бром, йод, ізотіоціанато)пропенами в присутності роданіду (броміду) натрію в ацетоні чи водно-ацетонівій (1:3) суміші з утворенням 1-арил-2-тіоціанато(бром, ізотіоціанато)-3-хлор(бром, йод, ізотіоціанато)пропанів:



$R=H, R^1=Cl$  (XXXVII),  $R=4-Me, R^1=Cl$  (XXXVIII),  $R=3-Me, R^1=Cl$  (XXXIX),  $R=4-Me, R^1=Cl$  (XL),  $R=H, R^1=Cl$  (XLI),  $R=H, R^1=Br$  (XLII),  $R=H, R^1=NCS$  (XLIII),  $R=H, R^1=I$  (XLIV),  $R=4-Me, R^1=I$  (XLV),  $R=H, R^1=I$  (XLVI);  $An=SCN$  (XXXVII-XL, XLII, XLIV-XLVI),  $Br$  (XLI),  $NCS$  (XLIII)

Тіоціанато- і ізотіоціанатоарилування галоген- і ізотіоціанатопрופןів відбувається при температурах  $-40 \pm -20^{\circ}\text{C}$ , а бромарилування – при  $10 \pm 15^{\circ}\text{C}$ . Оптимальне співвідношення реагентів сіль діазонію – ненасичена сполука – аніоноідний реагент складає 1:1,25:1 [12,13].

Результати дослідження антимікробної активності 1-арил-2-тіоціанато(бром, ізотіоціанато)-3-хлор(бром, йод, ізотіоціанато)пропанів представлені в таблиці 4. Всі досліджені речовини проявляють антимікробну активність стосовно випробуваних штамів мікроорганізмів. Варто звернути увагу на активність продуктів тіоціанатоарилування 3-хлорпропену (XXXVII-XXXIX) стосовно грампозитивних бактерій на прикладі *S. aureus*. Ці сполуки мають більш сильні антимікотичні властивості в порівнянні з продуктами тіоціанатоарилування 3-бромпропену [14]. Необхідно відзначити, що продукти тіоціанатоарилування 3-йодпропену в основному індіферентні у відношенні грампозитивних і грампнегативних бактерій [15].

Будова арильного фрагменту практично не впливає на антибактеріальну й антигрибкову активність одержаних похідних. Сильною антимікотичною дією володіє продукт

ізотіоціанатоарилування ізотіоціанатопропену (XLIII), що може бути використаний для створення ефективних антимікробних препаратів широкого спектру дії.

Таблиця 4

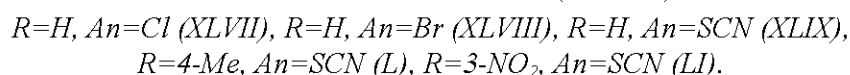
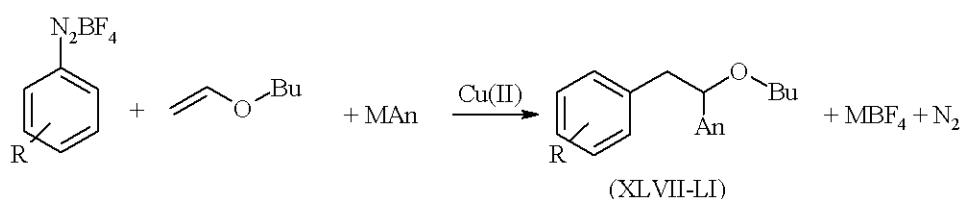
№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл					
	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
XXXVII	н/а	7.8	500	125	125	62.5
XXXVIII	н/а	125	500	500	500	62.5
XXXIX	н/а	15.6	500	125	500	62.5
XL	500	62.5	250	250	250	62.5
XLI	н/а	125	125	н/а	250	125
XLIII	500	250	31.2	125	7.8	0.24

Аналіз результатів досліджень дозволяє стверджувати, що введення атома хлору або ізотіоціанатної групи у карбоновий скелет у комбінації з тіоціанатною групою приводить до різкого посилення антимікробної активності тіоціанатів.

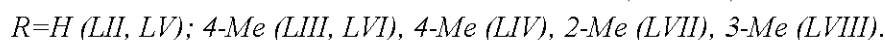
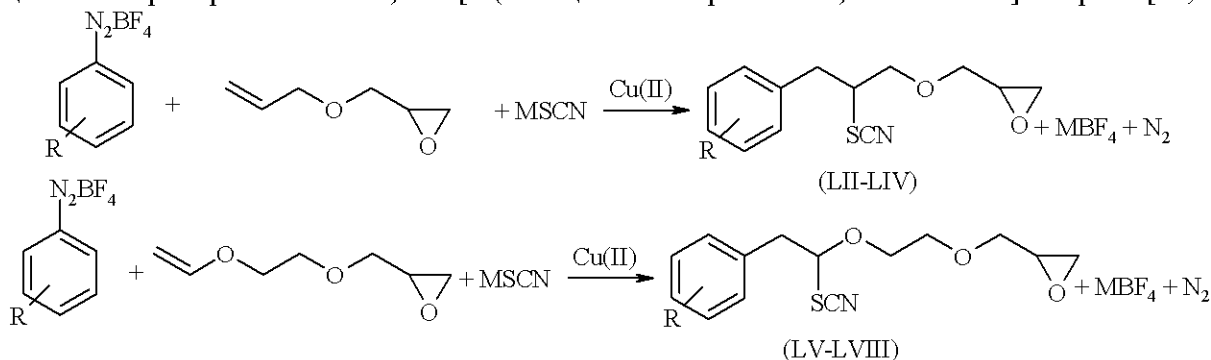
### ТІОЦІАНАТО- І ГАЛОГЕНПОХІДНІ ВІНІЛОВИХ І АЛІЛОВИХ ЕТЕРІВ

З метою розширення кола ненасичених сполук, використаних для одержання потенційних антимікробних препаратів, нами використані вінілбутиловий етер, аліловий і вінілоксиетиловий етери гліцидолу.

Взаємодією тетрафлуороборатів арендіазонію з вінілбутиловим етером у присутності хлоридів (тіоціанатів, бромідів) лужних металів або амонію отримані відповідно 1-хлор(бром, тіоціанато)-1-бутокси-2-арилетани [16]:



а тіоціанатоарилуванням алілгліцидилового етеру і вінілоксиетилевого етеру гліцидолу – (2-тіоціанато-3-арилпропоксиметил)- і 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетокси)етоксиметил]оксирани [17,18]:



Тіоціанатоарилування вінілбутилового етеру проходить у водно-ацетоновому (1:2) середовищі при температурі  $-15 \div -10^\circ C$ , алілгліцидилового етеру та вінілоксиетилевого етеру гліцидолу – при  $-30 \div -25^\circ C$  в умовах купрокаталізу. Реакції хлор- та бромарилування вінілбутилового етеру відбуваються відповідно при температурах  $12 \div 20^\circ C$  та  $7 \div 20^\circ C$  в присутності каталізатора – хлориду (броміду) купруму (II).

Дослідження антибактеріальної активності 1-хлор(бром, тіоціанато)-1-бутокси-2-арилетанів підтвердило, що вони виявляють вибіркочувальну активність стосовно випробуваних штамів

мікроорганізмів (таблиця 5). Серед них найвищою активністю і широтою спектру володіє сполука (LI) – 1-бутокси-2-м-нітрофенілетан, що містить нітрогрупу в мета-положенні бензольного ядра [19].

Порівнюючи хімічну структуру активних і неактивних сполук серед похідних вінілбутилового етеру можна стверджувати, що введення атомів галогену у карбоновий ланцюг приводить до втрати антимікробної активності. Можливо це зв'язано із широким використанням у медичній практиці галогеновмісних антисептиків. Заміна атома галогену на тіоціанатну групу в молекулах сприяє посиленню активності стосовно кишкових паличок і золотистого стафілококу.

Синтезовані тіоціанатні похідні алілгліцидилового етеру мають невисоку активність стосовно досліджених тест-об'єктів (таблиця 6). Порівняння їх антимікробних властивостей з такими для хлор-, бром- і ізотіоціанатопрופןів показує, що заміна цих груп на гліцидильний фрагмент приводить до втрати активності [20,21].

У свою чергу 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетокси)етоксиметил]оксирани мають яскраво виражену антимікробну активність стосовно штамів стафілококів, аеробних бацил, кишкових паличок і псевдомонад (таблиця 7) [22].

Таблиця 5

№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл					
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. antracoides</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
XLVII	н/а	н/а	500	500	500	250
XLVIII	н/а	н/а	500	500	500	250
XLIX	500	500	250	500	125	125
L	500	н/а	250	500	250	125
LI	125	125	250	250	125	62.5

Таблиця 6

№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл						
	<i>S. typhimurium</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
LII	н/а	н/а	н/а	250	250	125	125
LIII	250	500	н/а	125	62.5	62.5	62.5
LIV	500	н/а	н/а	250	250	250	125

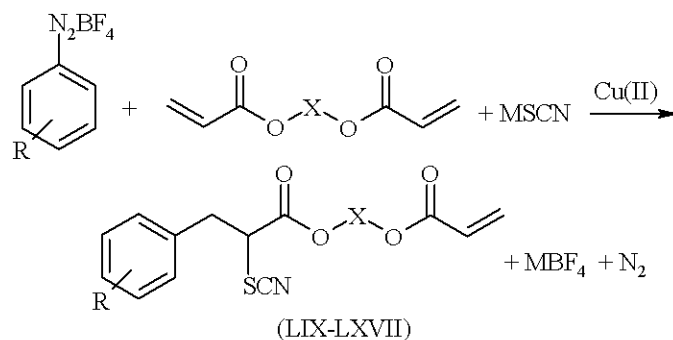
Таблиця 7

№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл			
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
LV	12.5	6.3	3.2	6.3
LVI	12.5	12.5	6.3	12.5
LVII	25	12.5	6.3	12.5
LVIII	6.3	12.5	12.5	25

### ТІОЦІАНАТИ НА ОСНОВІ БІНЕНАСИЧЕНИХ СПЛУК З ІЗОЛЬОВАНИМИ КРАТНИМИ ЗВ'ЯЗКАМИ

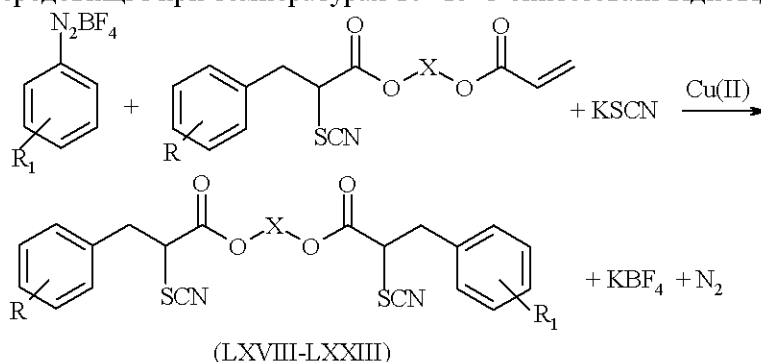
Подальші дослідження були спрямовані на пошук речовин з ефективними антимікробними властивостями серед функціоналізованих похідних алкенів, що містять у своєму складі два ізольовані кратні зв'язки. Як модельні сполуки були обрані діакрилати тетраметилен- і діетиленгліколів [23].

Показано, що в умовах реакції тіоціанатоарилування діакрилати тетраметилен- і діетиленгліколів утворюють продукти приєднання арильного радикалу і тіоціанатної групи за одним кратним зв'язком – 1-(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)-4-акрилоілоксибутани і 1-(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)етокси-2-акрилоілоксиетани. Взаємодія тетрафлуороборатів арендіазонію з діакрилатами гліколів проходить у водно-ацетоновому (1:2) середовищі при температурах  $-10 \pm 0^\circ\text{C}$  і каталізується тетрафлуороборатом купруму (II). Введення двократного надлишку солі діазонію, тіоціанату та каталізатора в даних умовах не призводить до утворення продуктів тіоціанатоарилування за двома кратними зв'язками [24].



$R = H$  (LIX, LXIII), 4-Me (LX, LXVI), 4-NO<sub>2</sub> (LXI), 4-CH<sub>3</sub>O (LXII, LXVII), 2-Me (LXIV), 3-Me (LXV).

Тіоціанатоарилуванням одержаних в індивідуальному стані моноаддуктів у водно-ацетоновому (1:3) середовищі і при температурах 10÷15<sup>0</sup>С синтезовані відповідні біаддукти:



$R = H, R_1 = H$  (LXVIII, LXXI);  $R = H, R_1 = 4-Me$  (LXIX, LXXII);  $R = 4-Me, R_1 = 4-Me$  (LXX, LXXIII)

Як видно з таблиць 8,9 синтезовані сполуки володіють невисокою антимікробною активністю [25].

**Таблиця 8**

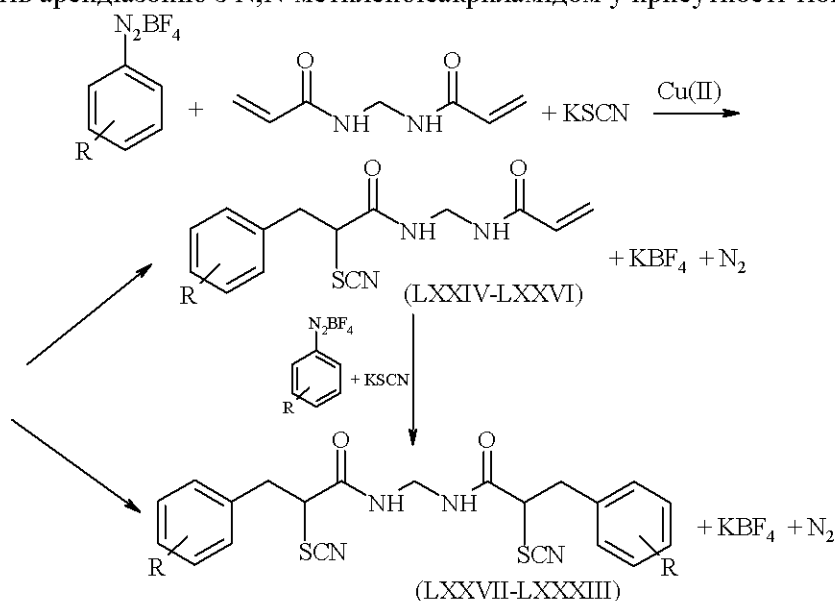
№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл		
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>
LIX	125	312.5	н/а
LX	125	312.5	н/а
LXI	62.5	312.5	н/а
LXII	125	312.5	н/а
LXVIII	62.5	312.5	н/а
LXIX	125	312.5	н/а
LXX	125	312.5	н/а

**Таблиця 9**

№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл			
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
LXIII	500	н/а	н/а	500
LXIV	62.5	500	31.5	500
LXV	250	250	62.5	н/а
LXVI	500	62.5	500	н/а
LXVII	250	125	500	н/а
LXXI	500	250	250	500
LXXII	250	250	250	н/а
LXXIII	500	н/а	250	н/а

Порівняння антимікробної активності синтезованих моноаддуктів тіоціанатоарилування діакрилатів тетраметилен- і діетиленгліколів з біологічною активністю 1-тіоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетанів дозволяє стверджувати, що введення в молекулу останніх додаткового фрагменту акрилової кислоти приводить до її зниження. Модифікація цього фрагмента фенільним радикалом і тіоціанатною групою не приводить до посилення антимікробних властивостей (сполуки LXXVIII-LXXXIII).

Значений інтерес у плані дослідження антимікробних властивостей похідних алкенів із двома ізольованими кратними зв'язками представляли [3-арил-2-тіоціанато-пропіонаміно)метил]-2-акриламиди і N,N-метилєнбіс(2-тіоціанато-3-арилпропіонаміди), які були одержані взаємодією тетрафлуороборатів арендіазонію з N,N-метилєнбісакриламідом у присутності тіоціанату калію:



$R=H$ (LXXIV, LXXVII), 2-Me (LXXVIII), 3-Me (LXXIX), 4-Me (LXXV, LXXX),  
4-MeO (LXXVI, LXXXI), 4-NO<sub>2</sub> (LXXXII), 2,5Cl<sub>2</sub> (LXXXIII).

Реакція відбувається у водно-диметилформамідному (1:3) чи водно-диметилсульфоксидному (1:4) середовищах у каталітичних умовах при температурі 10÷15°C. Характер кінцевих продуктів визначається співвідношенням реагентів.

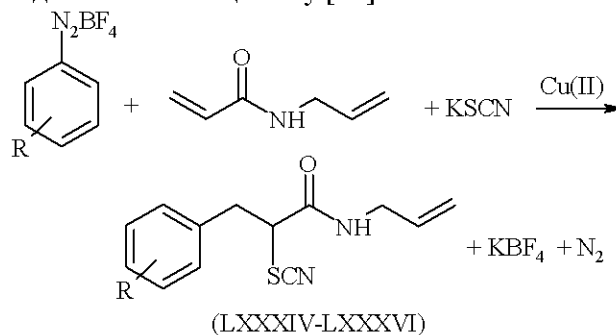
Як видно з таблиці 10 моно- і бітіоціанатні похідні N,N-метилєнбісакриламідів володіють низькою антимікробною активністю у відношенні використаних тест-об'єктів. Виключення складають сполуки LXXXII і LXXXIII, що містять в ароматичному ядрі атоми хлору в 2,5-положеннях і нітрогрупу в пара-положенні, які володіють досить високою антистафілоковою активністю. Таким чином, аналогічно діакрилатам введення в молекулу 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів додатково акриламідного або 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідного фрагментів приводить до сильного зниження антимікробної активності [25].

**Таблиця 10**

№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл						
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
LXXIV	н/а	500	н/а	62.5	н/а	250	250
LXXV	н/а	н/а	н/а	500	н/а	500	500
LXXVI	н/а	н/а	н/а	62.5	500	250	500
LXXVII	н/а	500	н/а	125	н/а	500	250
LXXVIII	н/а	н/а	н/а	125	н/а	500	н/а
LXXIX	н/а	н/а	н/а	500	н/а	500	н/а
LXXX	н/а	н/а	н/а	250	н/а	500	250
LXXXI	н/а	н/а	н/а	62.5	н/а	500	250
LXXXII	125	250	н/а	15.6	250	н/а	н/а
LXXXIII	н/а	н/а	н/а	15.6	500	н/а	62.5

Представлені вище закономірності біологічної дії похідних біненасичених сполук з ізольованими кратними зв'язками вивчені лише для симетричних молекул. У зв'язку з цим практичний інтерес представляло дослідження тіоціанатоарилування біненасичених систем з кратними зв'язками різних по своїй структурі фрагментів. Даний підхід був реалізований на прикладі N-алілакриламідів, для якого передбачалася можливість одержання суміші продуктів тіоціанатоарилування.

Встановлено, що взаємодія тетрафлуороборатів арендіазонію із вказаною ненасиченою сполукою в присутності тіоціанату калію у водно-ацетоновому (1:2) середовищі при температурі  $5 \div 10^{\circ}\text{C}$  проходить селективно з утворенням N-аліл-3-арил-2-тіоціанатопропіонамідів, незважаючи на введення надлишку солі діазонію та тіоціанату [26]:



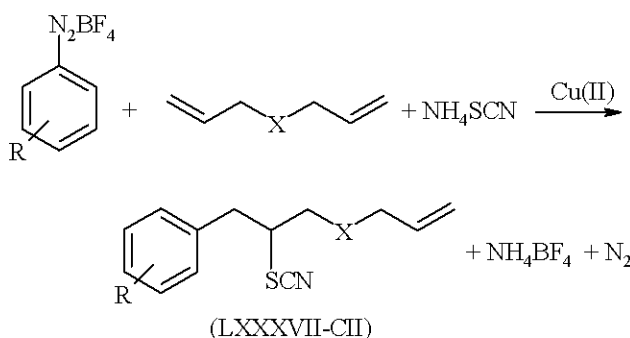
$R=H$  (LXXXIV), 4-Me (LXXXV), 4-Me (LXXXVI).

Вивчення антибактеріальних властивостей синтезованих сполук показало, що усі вони мають антимікробну активність щодо стафілококів, кишкових паличок і псевдомонад (таблиця 11). Таким чином комбінація 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідного фрагменту з алільним дозволяє одержувати структури з більш яскраво вираженою антимікробною дією ніж у випадку акриламідного чи двох 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідних [25].

Таблиця 11

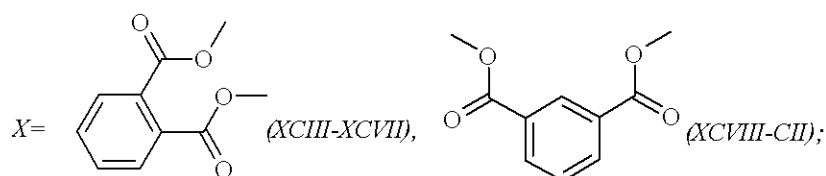
№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл		
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
LXXXIV	31.2	31.2	62.5
LXXXV	15.6	15.6	15.6
LXXXVI	62.5	31.2	31.2

Оскільки для N-алілакриламідів були одержані продукти тіоціанатоарилування тільки за подвійним зв'язком акриламідного фрагменту, то цікавим було дослідження тіоціанатоарилування діалільних систем на прикладі діалілоксиду, діалілсульфіду та діалілових естерів фталевої і ізофталевої кислот. Встановлено, що незалежно від співвідношення реагентів та експериментальних умов утворюються продукти тіоціанатоарилування за кратним зв'язком одного алільного фрагменту:



$X=O$  (LXXXVII-LXXXIX),  $S$  (XC-XCII);  $R=H$  (LXXXVII, XC), 4-Me (LXXXVIII, XCI), 4-MeO (LXXXIX, XCII)





$R=H$  (XCIII, XCVIII), 4-Me (XCIV, XCIX); 4-Me (XCV, C); 2-Me (XCVI, CI); 3-Me (XCVII, CII).

Діалілоксид та діалілсульфід вступають в реакцію тїоціанатоариловання у водно-ацетоновому (1:2) середовищі при температурах  $-40\div-10^{\circ}\text{C}$  [28], а діалілові естери фталевої та ізофталевої кислот – у водно-ацетоновому (1:3) при  $-15\div-5^{\circ}\text{C}$ . Введення двократного і більше надлишку арилоуючого та аніоноїдного реагентів не дозволяє одержати у вказаних умовах адуктів за двома кратними зв'язками.

Порівняння результатів дослідження антимікробних властивостей 2-тїоціанато-3-арил-1-алїлокси(тїо)пропанів (таблиця 12) і алїл[(2-тїоціанато-3-арил)пропіл](ізо)фталатів (таблиця 13) показує, що останні на відміну від перших не виявляють антибактеріальної активності до вивчених штамів мікроорганізмів [29]. Даний факт дозволяє зробити висновок, що ускладнення фрагменту, який розділяє дві алїльні групи біненасичених сполук не приводить до посилення антимікробних властивостей їх тїоціанатних похідних.

Таблиця 12

№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл			
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
LXXXVII	100	12.5	25	25
LXXXVIII	100	50	150	200
XC	25	12.5	25	150
XCI	25	100	25	100

Таблиця 13

№	Мінімальна бактеріостатична чи мікостатична концентрації, мкг/мл						
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
XCIII	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
XCIV	н/а	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а
XCV	н/а	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а
XCVI	н/а	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а
XCVII	н/а	н/а	н/а	250	500	500	500
XCVIII	н/а	н/а	н/а	500	500	н/а	н/а
XCIX	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
C	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
CI	н/а	н/а	н/а	500	н/а	500	500
CII	н/а	н/а	н/а	500	н/а	500	500

Таким чином, нами розроблені ефективні методики синтезу поліфункціональних похідних алкенів серед яких виявлені речовини з ефективними антимікробними властивостями як селективного, так і широкого спектру дії, що можуть служити основами для створення нових антимікробних препаратів.

## РЕЗЮМЕ

На основі реакції аніонариловання розроблені методи синтезу функціалізованих похідних алкенів та досліджено їх біологічну активність. Серед синтезованих сполук виявлені речовини з ефективними антимікробними властивостями.

## РЕЗЮМЕ

*На основе реакции анионирования разработаны методы синтеза функционализированных производных алкенов и исследована их биологическая активность. Среди синтезированных соединений выявленные вещества с эффективными антимикробными свойствами.*

## SUMMARY

*On the basis of reaction of anionarylation the methods of synthesizing of functionalised derivatives of alkenes are designed and their biological activity is studied. Among the synthesized compounds there were detected substances with effective antimicrobial properties.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И., Домбровский А.В. Реакции ароматических солей диазония с непредельными соединениями в присутствии нуклеофилов // Успехи химии. - 1994. - Т. 63. - С. 269-279.
2. Ганущак М., Обущак М. Каталітичні реакції ароматичних солей діазонію з ненасиченими сполуками // Праці наукового товариства ім. Шевченка. - 1997. - Т. 1. - С. 224-235.
3. Грищук Б.Д., Горбовий П.М. Некаталізована взаємодія солей діазонію з алкенами в присутності зовнішніх нуклеофілів - новий напрямок в хімії ароматичних солей діазонію та ненасичених сполук // Наукові записки ТДПУ. Серія: Хімія. - 1998 - Вип. 2. - С. 3-16.
4. Грищук Б.Д., Горбовий П.М. Синтез фізіологічно активних речовин на основі реакції аніонарилування та дослідження їх антимікробних властивостей // Наукові записки ТДПУ. Серія: Хімія. - 1997. - Вип. 1. - С. 3-19.
5. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И. Тиоцианатоарилрование эфиров акриловой и метакриловой кислот // ЖОХ. - 1989. - Т. 59. - Вып. 5. - С. 1969-1972.
6. Горбовой П.М., Нивалов В.Н., Проданчук Н.Г., Синченко В.Г., Грищук Б.Д. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато-1-алкоксикарбонил-2-арилэтанонов // Хим.-фарм. журнал. - 1990. - Т. 24, №2. - С. 139, 140.
7. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И., Кудрик Е.Я. Тиоцианатоарилрование хлористого винила и хлористого винилидена // ЖОХ. - 1991. - Т. 61. - С. 2583-2588.
8. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Проданчук Н.Г., Синченко В.Г., Кудрик Е.Я. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато-1-хлор и 1-тиоцианато-1,1-дихлор-2-арилэтанонов // Хим. фарм. журнал. - 1991. - Т. 25, №12. - С. 47,48
9. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я., Гармидер В.Л., Ганущак Н.И. Тиоцианато-, бром- и хлорарилрование трихлорэтилена // ЖОХ. - 1994 - Т. 64. - Вып. 8. - С. 1294-1297.
10. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Синченко В.Г., Кудрик Е.Я., Шандрук Р.Н., Кулага О.Е. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато(бром, хлор)-1,1,2-трихлор-2-арилэтанонов // Хим.-фарм. журнал. - 1995. - Т. 29, №6. - с.33-36.
11. Бартон Д., Оллис И. Общая органическая химия. Пер. с англ. - М., 1983. - Т. 5. - С. 674,675.
12. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И., Кудрик Е.Я., Бруш Д.М. Тиоцианато- и хлорарилрование хлористого и бромистого аллилов // ЖОХ. - 1993. - Т. 63. - Вып. 7. - С. 1655-1658.
13. Грищук Б.Д., Загричук Г.Я., Горбовой П.М., Барановский В.С. Реакции тетрафтороборатов арендиазония с иодистым аллилом в присутствии роданида // ЖОХ. - 1999. - Т. 69. - Вып. 6. - С. 995-998.
14. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Синченко В.Г., Кудрик Е.Я. Синтез и противомикробные свойства тиоцианато-, изотиоцианато- и галогенпроизводных 1-арилпропанов // Хим.-фарм. журнал. - 1994. - Т. 28, №9. - С. 39-41.
15. Грищук Б.Д., П.М. Горбовой, Г.Я. Загричук, Л.И. Власик, А.В. Блиндер Синтез, противогрибковые и противобактериальные свойства 2-тиоцианато-1-арил-3-иодпропанов // Хим.-фарм. журн. - 1999. - Вып. 8. - С. 16,17.
16. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И., Кудрик Е.Я., Каспрук Б.И., Загричук Г.Я. Реакции тетрафтороборатов арилдиазония с винилбутиловым эфиром в присутствии хлоридов, бромидов, роданидов щелочных металлов и аммония // ЖОХ. - 1996. - Т. 66. - Вып. 4. - С.639-642.
17. Грищук Б.Д., Загричук Г.Я., Горбовой П.М. Взаимодействие тетрафтороборатов арендиазония с аллилглицидиловым эфиром в присутствии роданид-иона // ЖОХ. - 1999. - Т. 69. - Вып. 6. - С. 999-1001.
18. Горбовой П.М., Загричук Г.Я., Барановский В.С., Недоля Н.А., Грищук Б.Д. Взаимодействие тетрафтороборатов арендиазония с винилоксиэтиловым эфиром глицидола в присутствии тиоцианато-группы // ЖОХ. - 2000. - Т. 70. - Вып. 11. - С. 1872-1875.

19. Грищук Б.Д., Власик Л.И., Блиндер О.В., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я. Синтез и протимикробные свойства 1-хлор(бром, тиоцианато)-1-бутокси-2-арилэтанов // Хим.-фарм. журнал. - 1996. - Т. 30, №10. - С.25-27.
20. Грищук Б.Д., Загричук Г.Я., Власик Л.И., Горбовой П.М., Блиндер А.В. Синтез, антибактериальные и антигрибковые свойства (2-тиоцианато-3-арилпропоксиметил)оксиранов // Хим.-фарм. журнал. - 1999. - Т. 33. - Вып. 1. - С. 22,23.
21. Грищук Б.Д., Горбовий П.М., Загричук Г.Я., Блиндер А.В., Власик Л.И. Синтез (2-тіоціанато-3-аренпропоксиметил)-оксиранів та дослідження їх антимікробних властивостей // Наукові записки ТДПУ. Серія: Хімія. - 1998. - Вип. 2. - С. 16-20.
22. Б.Д. Грищук, П.М. Горбовий, С.І. Климнюк, М.П. Кравченко, В.А. Венгржановский, Г.Я. Загричук Л.Ф. Москович. Синтез 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетоксі)етоксіметил]оксиранів та дослідження їх антимікробних властивостей // Наукові записки ТДПУ. Серія: Хімія. - 2000.- Вип. 4.- С.10-15.
23. Grishchuk B.D., Gorbovyi P.M., Baranovskyi V.S., Vlasik L.I., Blinder A.V., Klimnyuk S.I. Synthesis of biologically active derivatives of unsaturated compounds by reaction of anionarylation // International conference "New technologies of isolation and application of biologically active substances". - Alushta, Crimea, Ukraine. - May 20-25. - 2002. - P. 19.
24. Б.Д. Грищук, В.С. Барановський, П.М. Горбовий, Е.Л. Дроздова Синтез моно- і бітіоціанатоарильованих похідних діакрилатів гліколів реакцією аніонарилювання // Наукові записки ТДПУ. Серія: Хімія. - 2001.- Вип. 5. - С. 3-9.
25. Грищук Б.Д., Горбовий П.М., Барановський В.С., Бойчак О.В., Климнюк С.І. Синтез продуктів тіоціанатоарильовання біненасичених сполук - похідних акрилової кислоти та дослідження їх антимікробних властивостей // Тези XIX Української конференції з органічної хімії. - Львів. - 2001. - С. 277.
26. Грищук Б.Д., Загричук Г.Я., Горбовой П.М. Реакции арилдиазоний тетрафтороборатов с N-аллилакриламидом в присутствии роданид аниона // ЖОХ. - 1999. - Т. 69. - Вып. 2. - С. 283-285.
27. Грищук Б.Д., Загричук Г.Я., Климнюк С.И., Горбовой П.М., Кравченко М.П. Синтез и антимикробные свойства N-аллил-3-арил-2-тиоцианатопропионамидов // Хим.-фарм. журнал. - 1999. - Т. 33. - Вып. 3. - С. 30,31.
28. Грищук Б.Д., Загричук Г.Я., Горбовой П.М. Взаимодействие тетрафтороборатов аренидиазония с диаллиловым эфиром в присутствии тиоцианато-нуклеофила // ЖОХ. - 2000. - Т. 70 - Вып. 5. - С 809-814.
29. Грищук Б.Д., Климнюк С.І., Кравченко М.П., Горбовий П.М., Загричук Г.Я., Москович Л.Ф. Синтез 2-тіоціанато-1-арил-3-алілокси(тіо)пропанів та дослідження їх антимікробних властивостей // Наукові записки ТДПУ. Серія: Хімія. - 1999. - Вип. 3. - С. 3-7.

*Поступило до Редакції 30.05.2002 р.*

***В.В. Листван, В.М. Листван, В.В. Авдєєва  
Житомирський державний педагогічний  
університет ім. І.Франка, м. Житомир***

**УДК 547.665**

## **2-АЦИЛІНДАНДІОНИ ЯК НАПІВПРОДУКТИ ДЛЯ СИНТЕЗУ НОВИХ СПОЛУК З ПОТЕНЦІЙНОЮ ФІЗІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ**

Ацильні похідні індандіону 1 та продукти їх взаємодії з аміносполуками відомі як речовини з широким спектром біологічної активності [1-3]. Зокрема, деякі з них запатентовані як протипухлинні [4], спазмолітичні та протизапальні [5] препарати. Висока і різнобічна фізіологічна активність робить вивчення похідних індандіону важливим і актуальним. Водночас, літературні дані стосуються переважно синтезу похідних ацетил- та бензоїліндандіону (1, R=CH<sub>3</sub> та C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). На їх основі одержано низку імінів та алкіл- і арилгідразонів; доведено їх біологічну активність [4,5]. Похідні складніших алканойл- та ароїліндандіонів практично не вивчені. Також відсутні дані стосовно ацильованих індандіонів, що містили б гетероцикли в ацильному заміснику.