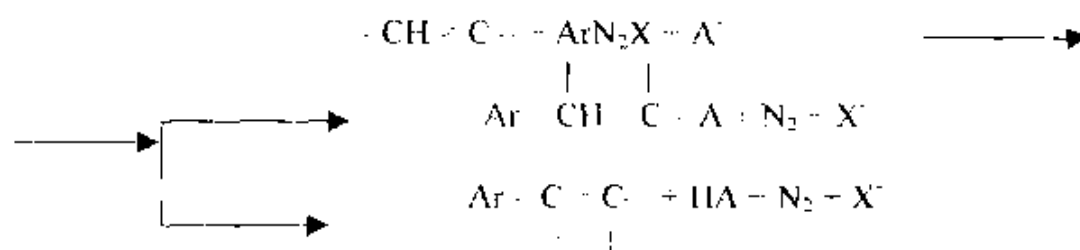


УДК 615.282.812.1

## СИНТЕЗ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ РЕАКЦІЇ АНІОНАРИЛЮВАННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ.

### Вступ

На початку 80-их років відкрита реакція аніонарилювання ненасичених сполук [1]. У відповідності з нею, сульфати, нітрати та тетрафторборати арилідіазонію вступають в реакцію з ненасиченими сполуками в присутності зовнішніх нуклеофілів з утворенням продуктів приєднання до кратного зв'язку арильної групи і аніону. Якщо в ролі аніоноідного реагента використовувати хлорид (бромід) натрію, то відома реакція Мерсвейна стає частковим випадком реакції аніонарилювання.



На основі реакції аніонарилювання розроблені ефективні одностадійні методи синтезу важкодоступних поліфункціональних сполук - жирно-ароматичних хлоридів, бромідів, нітросполук, тіоціанатів, ізотіоціанатів, сульфідів, ксантогенатів, N,N - диетилдитіокарбаматів, O,O-диалкілдитіофосфатів, спиртів, простих і складних ефірів. Останні представляють значний інтерес для тонкого органічного синтезу як кінцеві продукти або ж синтони, а також як потенціальні фізіологічно-активні речовини.

Нижче приводимо результати систематичних досліджень різноманітних продуктів реакції аніонарилювання на антибактеріальні і антигрибкові властивості.

### 1. Методика досліджень

Дослідження на антибактеріальну активність проводились за загальноприйнятою методикою шляхом серійних двократних розведень в рідкому поживному середовищі. Для цього використовувався м'ясопептонний бульйон, попередньо розведений водою (рН=7.2). Мікробне навантаження для бактерій  $5 \cdot 10^6$  клітин амінопептидної 18-ти годинної культури в 1 мл середовища. Максимальна з досліджених концентрацій речовини становила 500 мкг/мл.

Для вирощування грибів використовували середовище Сабуро (рН=6.0-6.8). Навантаження - 50000 репродуктивних тілец в 1 мл.

Антибактеріальна активність сполук оцінювалась за мінімальною бактеріостатичною (МБСК), мікостатичною (ММСК) концентрацією хімічних сполук, вираженою в мкг/мл. Як еталон антибактеріальної активності використовувався фурацилін.



Результати досліджень антибактеріальної і антигрибкової активності 1-тіоціанато-1-хлор- і 1-тіоціанато-1,1-дихлор-2-арилетанів представлено в роботах [6,7,9].

Антимікробну активність 1-тіоціанато-1-хлор- і 1-тіоціанато-1,1-дихлор-2-арилетанів вивчали методом дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі (МПБ) по відношенню до грампозитивних (*S. aureus* 209), грамнегативних (*E. coli* K-12, *P. aeruginosa*) і спороутворюючих (*B. subtilis*) бактерій.

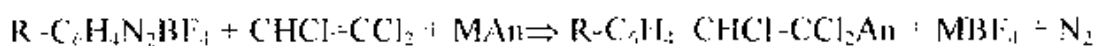
Антигрибкову активність МЗК вказаних сполук визначали методом дворазових серійних розведень у рідкому середовищі Сабуро по відношенню до дріжджових грибів (*S. cerevisiae*).

Антибактеріальні і антигрибкові властивості 1-тіоціанато-1-хлор- і 1-тіоціанато-1,1-дихлор-2-арилетанів приведені в таблиці 2. Як видно з таблиці, сполукам властива антимікробна активність широкого спектру. Речовини мають чітко виражені антикандиозні властивості. Серед синтезованих речовин особливо виділяється своєю антимікробною активністю 1-тіоціанато-1-хлор-2-фенілетан (XII).

### 2.3. 1-Тіоціанато(бром, хлор)-1,1,2-трихлор-2-арилетани.

Як показано в роботах [4-6,9] особливу антимікробну активність по відношенню до грампозитивних (*S. aureus*, *S. aureus* 209), грамнегативних (*P. aeruginosa* 40) і спороутворюючих (*B. subtilis*) бактерій, а також дріжджових грибів (*S. cerevisiae*, *C. albicans*, *C. albicans* 23) проявляють 1-аніон-2-арилетани, що містять галогени і роданогрупу в тіоціанатній або ізотіоціанатній формі в положенні 1 вуглецевого ланцюга. Збільшення числа атомів галогену або роданогруп в молекулі приводить до посилення антимікробної активності.

Розвиваючи роботи [4-6,9] для синтезу 1-тіоціанато(бром,хлор)-1,1,2-трихлор-2-арилетанів використано доступний олефін - трихлоретилен. Встановлено, що тетрафтороборати арилдіазонію реагують з трихлоретиленом у водно-ацетоновому середовищі (1:2) в присутності тіоціанату, хлориду, броміду калію (натрію або амонію) з виділенням азоту і приспіванням по місцю розриву кратного зв'язку тіоціанатної групи (брому, хлору) і арилу з утворенням 1-тіоціанато(бром,хлор)-1,1,2-трихлор-2-арилетанів [10]



R = H, An = SCN (XXVIII); R = H, An = Br (XXXI); R = p-CH<sub>3</sub>, An = SCN (XXIX);

R = p-CH<sub>3</sub>, An = Br (XXXII); R = p-CH<sub>3</sub>O, An = SCN (XXX); R = H, An = Cl (XXXIII);

R = p-Cl, An = Cl (XXXIV); R = p-Br, An = Cl (XXXV); R = p-NO<sub>2</sub>, An = Cl (XXXVI).

Тіоціанатоарильювання відбувається при температурі -25 ± -20<sup>0</sup>С, а бром- і хлораарильювання при температурі 18-25<sup>0</sup>С. Обов'язковою умовою проходження реакції є наявність катализатора - солей міді або заліза.

Встановлено, що аніон, який входить до складу катализатора, не впливає на проходження реакції солей діазонію з трихлоретиленом в присутності зовнішніх нуклеофілів. Співвідношення реагентів - сіль діазонію : ненасичена сполука : аніонідний реагент 1-1,25:1,25 - є найбільш оптимальним.

Для вивчення антимікробної активності синтезованих сполук, з врахуванням результатів [4-6,9], були відібрані сполуки XXIX-XXXIII. Протимікробну активність синтезованих сполук вивчали методом дворазових серійних розведень в рідкому середовищі Сабуро по відношенню до дріжджових грибів *C. albicans* і *S. cerevisiae*, а також методом дворазових серійних розведень в рідкому поживному МПБ по відношенню до грампозитивних *S. aureus* 209, грамнегативних *E. coli*, і *P. aeruginosa* і спороутворюючих *B. subtilis* бактерій.

Досліджені речовини (таблиця 3) проявляють слабку протигрибкову активність по відношенню до тест-об'єктів за виключенням сполук XXIX-XXXII. Останні володі-

ють високою активністю, яка перевищує на 1-3 порядки по цьому параметру інші досліджені речовини. Особливо яскраво це проявляється по відношенню до дріжджових грибів [11].

Яскраво вираженими антистафілококовими властивостями володіють сполуки XXIX-XXX, антибактеріальними - сполуки XXIX-XXXII. Найбільш вираженою проти-грибковою дією, з досліджених речовин, володіє сполука XXIX.

Серед синтезованих сполук виділяється своїми антибактеріальними і антигрибковими властивостями 1-тіоціанато-1,1,2-трихлор-2-п-толілетан (XXIX), який в дальнішому може служити основою для створення нових препаратів, які володіють високою протимікробною активністю з широким спектром дії.

Виконані дослідження показали, що 1-тіоціанато(бром,хлор)-2-арилетани володіють антимікробними властивостями. Введення додатково у вуглецевий ланцюг хлору, брому або тіоціанатної групи приводить до посилення антистафілокової і антибактеріальної активності, а в деяких випадках, і до розширення спектру цієї дії.

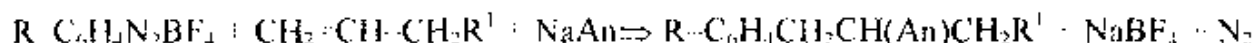
#### 2.4. Тіоціанато-, ізотіоціанато- і галогенпохідні 1-арилпропанів.

Раніше в роботах [5,9,11] показано, що тіоціанати, одержані реакцією аніонарилювання на основі ефірів акрилової та метакрилової кислот, хлористого вінілу, хлористого вінілідену, трихлорметилену проявляють антибактеріальні і антигрибкові властивості. Встановлена залежність між їх будовою і фізіологічною активністю.

Особливий інтерес в цьому плані представляють похідні галоген- і ізотіоціанато пропанів, які зустрічаються в рослинах у вільному стані, або ж у вигляді глюкозидів. Вони є фізіологічно активними речовинами і, в зв'язку з чим, знаходять застосування в медицині як лікувальні препарати [12-14].

Для синтезу таких функціоналізованих похідних 1-арилпропанів використана реакція аніонарилювання [1].

Встановлено, що тетрафторборати арилдіазонію енергійно взаємодіють з 3-хлор(бром,ізотіоціанато)пропаном в ацетоні або водно-ацетоновому розчині (1:3) в присутності роданіду (броміду) натрію з виділенням азоту діазогрупи і приєднанням арильної групи і аніону до місця розриву кратного зв'язку, відповідно з утворенням 1-арил-2-тіоціанато(бром,ізоціанато)-3-хлор(бром,ізоціанато)пропанів [15].



R=H, R<sup>1</sup>=Cl (XXXIV); R=p-CH<sub>3</sub>O, R<sup>1</sup>=Cl (XXXVII); R=p-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=Cl (XXXV);  
R=H, R<sup>1</sup>=Cl, An=Br (XXXVIII); R=m-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=Cl (XXXVI); R=H, R<sup>1</sup>=Br  
(XXXIX); R=H, R<sup>1</sup>=NCS (XL); An=SCN (XXXIV-XXXVII, XXXIX), NCS (XL).

Тіоціанато- і ізотіоціанатоарилювання галоген- і ізотіоціанатопропанів відбувається при температурі -40 ÷ -20<sup>o</sup>C. Необхідною умовою проходження реакції є наявність каталізатора - солей міді або заліза. Бромарилювання відбувалося при температурі 10-15<sup>o</sup>C. Знайдено, що співвідношення реагентів сіль діазонію - ненасичена сполука - роданід (бромід) натрію 1:1,25:1 є найбільш оптимальним.

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали методом дворазових серійних розведень в рідкому середовищі Сабуро по відношенню до дріжджових грибів (*S. cerevisiae*, *C. albicans* 23), а також методом дворазових розведень в рідкому середовищі МПБ по відношенню до грампозитивних (*S. aureus* 209), грамнегативних (*E. coli* K-12, *P. aeruginosa* 40) і спороутворюючих (*B. subtilis* 39) бактерій [16,17].

Результати досліджень антимікробної активності тіоціанато-, ізотіоціанато- і галогенпохідних 1-арилпропанів наведені в таблиці 4. Як видно з таблиці, для всіх досліджених речовин характерна антимікробна властивість по відношенню до використаних тест-об'єктів. Привертає до себе увагу активність продуктів тіоціанатоарилювання 3-

хлорпропену (XXXIV,XXXV,XXXVI) по відношенню до грампозитивних бактерій на прикладі *S. aureus* 209. Сполуки XXXIV-XXXVII мають більш сильні антимікотичні властивості у порівнянні з продуктами тіоціанатоарильювання 3-бромпропену 1-феніл-2-тіоціанато-3-бромпропаном (XXXVIII).

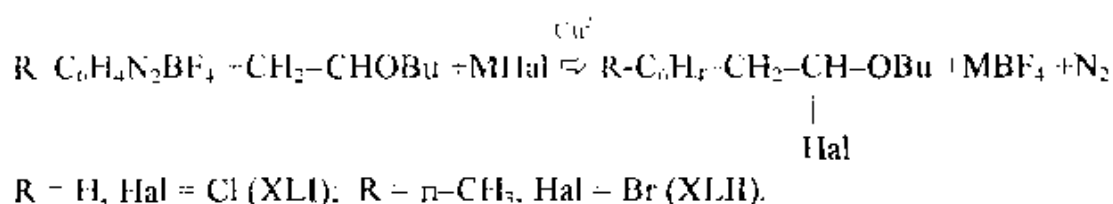
Будова ариду у вуглецевому ланцюзі сполук практично не впливає на їх антигрибкову і антибактеріальну активність. Високу антимікотичну активність проявляє продукт ізотіоціанатоарильювання ізотіоціанатопропену 1-феніл-2,3-діізотіоціанатопропан (XI) по відношенню до дріжджових мікроорганізмів, що свідчить про перспективу його похідних як основ для створення ефективних антимікробних препаратів широкого спектру дії.

Аналіз зв'язку структури сполук XXXIV і XI та виявленої в них фізіологічної активності з врахуванням результатів роботи [9] підтверджує те, що введення атома хлору або роданогрупи в ізотіоціанатній формі у вуглецевий ланцюг молекули додатково до тіоціанатної групи, яка там є, підвищує антимікробну активність.

### 2.5. 1-Хлор(бром, тіоціанато)-1-бутокси-2-арилетани

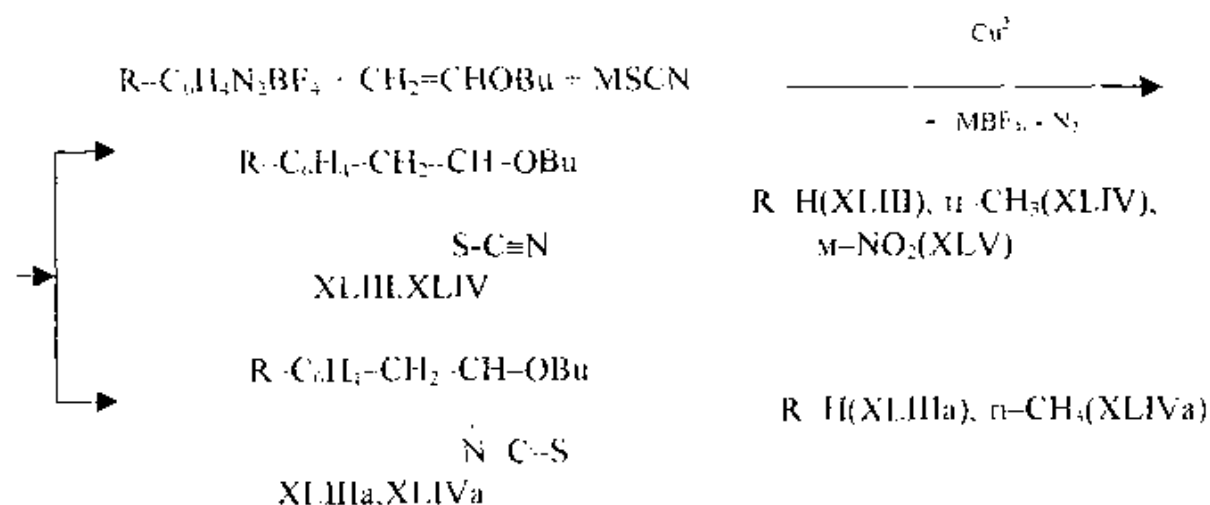
З метою розширення кола ненасичених сполук, використаних для одержання потенційних антимікробних препаратів використано вінілбутиловий ефір.

Встановлено, що тетрафтороборати арилдіазонію взаємодіють з вінілбутиловим ефіром у водно-ацетоновому середовищі (1:2) в присутності хлоридів (бромідів) лужних металів і амонію з виділенням азоту і утворенням 1-хлор(бром)-1-бутокси-2-арилетанів [18,19]



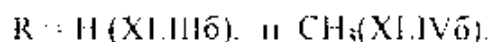
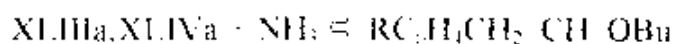
Реакції хлор- і бромарильювання відбуваються відповідно при температурі 12-20 і 7-20°C в присутності каталізатора - хлориду (броміду) міді (2-).

Взаємодія тетрафтороборатів арилдіазонію з вінілбутиловим ефіром в присутності роданідів лужних металів або амонію відбувається в аналогічних умовах з утворенням суміші 1-тіоціанато- і 1-ізотіоціанато-1-бутокси-2-арилетанів (XLIII, XLIV) і (XLIIIa, XLIVa) [18,19]



Ця реакція відбувається при температурі -15 ÷ -10°C в присутності каталізатора - роданіду міді. Оптимальне співвідношення реагентів для хлор-, бром-, тіоціанатоарильювання вінілбутилового ефіру таке: сіль діазонію - ненасичена сполука - каталізатор - аніоноідний реагент 1:1.2:0.1:1.2-1.5.

При обробці суміші продуктів реакції надлишком аміаку за методом [20] одержані кристалічні N-(2-арил-1-бутоксигетил)гіосечовини (XI.IIIб, XI.IVб)



Після відокремлення гіосечовин були одержані в індивідуальному вигляді тіоціанати XI.III і XI.IV.

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали методом дворазових серійних розведень в рідкому середовищі Сабуро по відношенню до дріжджових грибів (*S. albicans* і *S. cerevisiae*), а також методом розведень в рідкому поживному середовищі МПБ по відношенню до грамнегативних (*E. coli* K-12, *P. aeruginosa* 40), грампозитивних (*S. aureus* F-49) і споротворних (*B. subtilis*) бактерій. Результати досліджень приведені в таблиці 5 і опубліковані в роботі [21].

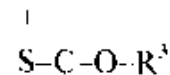
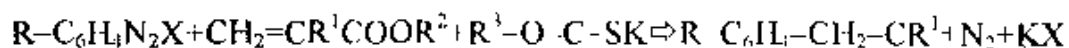
Всі досліджені сполуки проявили вибірккову активність по відношенню до досліджених мікроорганізмів і грибів. Серед них найбільшою активністю і широтою спектру володіє сполука XI.V. Дещо менш активною виявилася сполука XI.III при тій же широті спектру. Це проявилось по відношенню до дріжджових грибів *S. albicans*, *S. cerevisiae* і грамнегативних *E. coli* K-12 і грампозитивних *S. aureus* F-49 бактерій. Близькою по активності до вказаних сполук виявилася сполука XI.IV. Вона є активною по відношенню до *S. aureus* F-49. Сполуки XI.I, XI.II поступалися вищевказаним як широтою спектру, так і активністю дії на мікроорганізми. Зокрема, вони були неактивні по відношенню до *E. coli* K-12 і *S. aureus* F-49. Стіветавляючи хімічну будову активних і неактивних сполук по відношенню до вказаних мікроорганізмів можна стверджувати, що введення атомів галогенів у вуглецевий ланцюг приводить до врати активності. Можливо це зв'язано з широким використанням в медичній практиці галогеновмісних антисептиків. Заміна атома галогену на тиоціанатну групу в молекулах досліджуваних сполук збільшує їх активність по відношенню до кишкової палички і золотистого стафілококу. Разом з тим, вона має традиції від замісників в ароматичному ядрі. Особливо ефективно в цьому плані введення в бензольне ядро нітрогрупи в мета-положення.

Аналогічна тенденція спостерігалась по відношенню до інших мікроорганізмів і грибів, хоча і була виражена менш яскраво.

Таким чином 1-тіоціанато-1-бутоксигетил-2-м-нітрофенілетан є найбільш перспективним, виходячи з рівня МЗК і широти спектру. Він може стати базовим для розробки нових антибактеріальних препаратів.

## 2.6. Ефіри 2-алкіл-3-арил-2-(О-алкілдітіокарбонато)-пропіонової кислоти

З метою розширення кола функціоналізованих похідних алканів як потенційних антимікробних препаратів певний інтерес представляють похідні ксантогенових кислот, для синтезу яких була успішно застосована реакція аніонарилювання. Остатки були отримані взаємодією тетрафтороборатів, сульфатів, нітратів арилдіазонію з ефірами акрилової та метакрилової кислот в ацетоновому або водно-ацетоновому (1:2) середовищі в присутності калієвих солей О-етил- і ізобутилідитіокарбонатових кислот з утворенням ефірів 2-алкіл-3-арил-2-(О-алкілдітіокарбонато)-пропіонової кислот [22,23]:



S

$R=R^1-H, R^2=Me, R^3-Ft$  (XLVI);  $R=R^1-H, R^2=R^3-Ft$  (XLVII);  $R=R^1-H, R^2=Bu, R^3-Ft$  (XLVIII);  $R=4-Me, R^1-H, R^2=Et, R^3=izo-Bu$  (XLIX);  $R=H, R^1=R^2=Me, R^3=Et$  (L);  $R=H, R^1=Me, R^2=R^3-Ft$  (LI);  $R=4-Me, R^1=Me, R^2=R^3-Ft$  (LII);  $R=H, R^1=Me, R^2=izo-Bu, R^3-Ft$  (LIII);  $R=4-Me, R^1=Me, R^2=Et, R^3=izo-Bu$  (LIV);  $X=BF_4^-, HSO_4^-, NO_3^-$

Реакція відбувається при температурі від  $-55 \div -25^\circ C$  при оптимальному співвідношенні солі діазонію і калієвої солі ксантогенової кислоти 1:1.5. Виходи сполук XLVI-LIV складають 39-53%.

Слід відзначити, що в випадку використання в якості аніоноїдного реагента калієвої солі О-ізобутилдигіокарбонатової кислоти виходи продуктів на 10-14% вищі, ніж при використанні О-етилдигіокарбонату калію.

Послідовність додавання реагентів впливає на перебіг реакції О-алкілдигіокарбонатоарилування ефірів акрилової та метакрилової кислот. Сіль діазонію слід вводити невеликими порціями останнім компонентом в реакційне середовище; введення останнім компонентом О-етил- або О-ізобутилдигіокарбонату калію приводить до викидання реакційної маси.

В випадку використання сульфатів і нітратів, а не тетрафтороборатів ариддіазонію, виходи сполук XLVI-LIV зменшуються на 20-25%. Це можна пояснити тим, що водні розчини цих солей діазонію мають кислу реакцію (рН 3-4), що сприяє утворенню нестійких кислот, які швидко розкладаються з утворенням сірковуглецю і відповідних спиртів [24].

О-Алкілдигіокарбонатоарилування акрилатів проходить практично однаково як і в присутності, так і у відсутності каталізатора - солей міді або заліза.

Протимікробну активність синтезованих сполук вивчали методом двократних серійних розведень в рідкому поживному середовищі ( для бактерій - в МПБ, для грибів - в рідкому середовищі Сабуро в мікромодифікації) з використанням 96-ти дункових планшетів для імунологічних досліджень і мікротитратора Такачі.

Як тест-об'єкти використано грампозитивні (*S. aureus* F-49), грамнегативні (*E. coli* K-12, *P. aeruginosa* 40), спороутворюючі (*B. subtilis*) бактерії і дріжджеві гриби (*S. cerevisiae*, *S. albicans*).

Як видно з таблиці 6, всі вивчені сполуки проявляють дуже слабку активність по відношенню до використаних тест-об'єктів, за виключенням дріжджових грибів, на які впливають сполуки XLVI-XLVIII, L, LI і LIV.

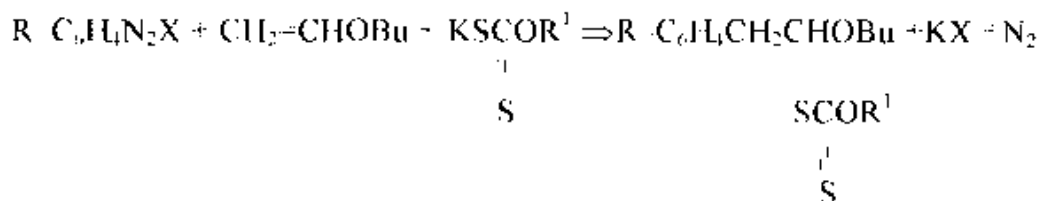
Аналіз отриманих результатів і їх порівняння з даними антимікробної активності 1-гіоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетанів [9] дозволяє стверджувати, що вияв антимікробних властивостей пов'язаний з наявністю певної функціональної групи і аліфатичній частині молекули, і заміна останньої на іншу, наприклад дигіокарбонату, приводить до втрати антимікробної активності по відношенню до вивчених тест об'єктів.

## 2.7. 1-О-Алкілдигіокарбонато-1-бутокси-2-арилетани

В роботі [25] показано, що похідні ксантогенових кислот, одержані на основі ефірів акрилової та метакрилової кислот володіють слабкими антимікробними властивостями.

З метою виявлення впливу будови ненасиченої сполуки на прояв антимікробних властивостей похідних ксантогенових кислот на основі реакції аніонарилування синтезовані 1-О-алкілдигіокарбонато-1-бутокси-2-арилетани [26]

Останні одержані взаємодією тетрафтороборатів (сульфатів, нітратів) арилдіазонію з вінілбутиловим ефіром у водно-ацетоновому середовищі (1:3) в присутності калій-вих солей *O*-етил-, бутил- і ізобутилідитіокарбонічних кислот за схемою:



$R = H, R^1 = Et$  (I.V);  $R = 4-Me, R^1 = Et$  (I.VI);  $R = H, R^1 = n-Bu$  (I.VII);  $R = 4-Me, R^1 = n-Bu$  (I.VIII);  $R = H, R^1 = iso-Bu$  (I.IX);  $R = 4-Me, R^1 = iso-Bu$  (I.X);  
 $X = BF_4, HSO_4, NO_3$ .

Реакція відбувається при температурі  $-25 \pm 5^\circ C$ . необхідно відзначити, що *O*-алкілдітіокарбонатоарилування вінілбутилового ефіру проходить практично однаково як в присутності, так і у відсутності каталізатора - солей міді.

Знайдено оптимальне співвідношення реагентів: сіль діазонію - вінілбутиловий ефір - аніонічний реагент, яке складає 1:1,2:1,2.

Протимікробну активність синтезованих сполук вивчали методом двократних розведень в рідкому поживному середовищі (для бактерій - в мясопептонному бульйоні (МПБ), а для грибів - в рідкому середовищі Сабуро) в мікромодифікації з використанням 96-лункових планшетів для імунологічних досліджень і мікротитратора Такачі.

Як тест-об'єкти використано грампозитивні (*S. aureus* 49), грампегативні (*E. coli* K-12, *P. aeruginosa* 40), споротворні (*B. subtilis*) бактерії і дріжджеві гриби (*S. cerevisiae*, *S. albicans*).

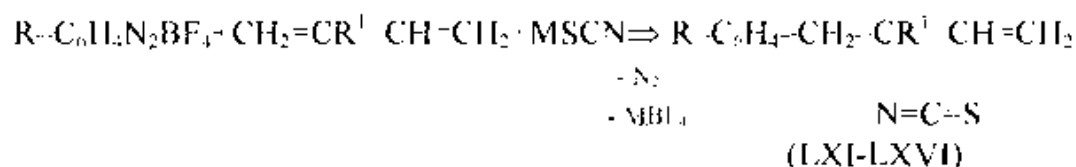
Результати дослідження антимікробних властивостей сполук (I.V-I.X) приведені в таблиці 6, з якої видно, що всі вони проявляють однакову слабку активність по відношенню до досліджуваних бактерій і грибів. Виключення складають гриби *S. cerevisiae*, які проявляють більш високу чутливість до сполук (I.V,I.VI) [27].

### 2.8. 2-Ізотіоціанато-1-арил-3-бутени

Відомо, що деякі алифатичні і жирно-ароматичні ізотіоціанати, а також ті з них, що зустрічаються в рослинах у вільному стані, є фізіологічно активними речовинами.

Певний інтерес у цьому плані, як потенційні антигрибкові і антибактеріальні речовини, представляють 2-ізотіоціанато-1-арил-3-бутени, одержання яких було здійснено на основі реакції аніонарилування.

Встановлено [20,29,30,31], що тетрафтороборати арилдіазонію вступають у взаємодію з дивінілом і ізопреном в присутності тиоціанат-аніона і каталітичних кількостей солей міді таким чином, що проходить спряжене приспівнення арильного радикалу, відповідно в положення 1, а тиоціанатної групи - переважно в положення 2. Реакція проходить в ацетоновому, або водно-ацетоновому середовищі при температурі  $-30 \pm -15^\circ C$ .



$R = R^1 = H$  (I.XI);  $R = p-CH_3, R^1 = H$  (I.XII);  $R = p-CH_3O, R^1 = H$  (I.XIII);  
 $R = H, R^1 = CH_3$  (I.XIV);  $R = p-CH_3, R^1 = CH_3$  (I.XV);  $R = p-CH_3O, R^1 = CH_3$  (I.XVI).



Каталізаторами цієї реакції є солі міді (II) - ацетат, гідроксикарбонат або тетрафтороборат. Виходи 2-ізоціанато-1-арил-3-бутенів у випадку застосування вказаних каталізаторів практично однакові. Крім того, встановлено, що реакція може проходити і у відсутності каталізатора - солей міді, проте виходи 2-ізоціанато-1-арил-3-бутенів на 17-24% нижчі.

Антимікробну активність 2-ізоціанато-1-арил-3-бутенів вивчали по методиці, описаній в даній роботі. Досліджені речовини володіють антибактеріальною активністю переважно по відношенню до спороутворюючих грампозитивних бактерій. Кишкова паличка виявилась стійкою до використаних концентрацій речовин.

Для досліджених сполук МЗК визначені методом дворазових серійних розведень в рідкому середовищі Сабуро по відношенню до дріжджових грибів *S. albicans*, дерматофітів *T. rubrum*, *T. metaglyphites*, а також представника плісневих грибів *A. niger*.

Антибактеріальні і антигрибкові властивості 2-ізоціанато-1-арил-3-бутенів приведені в таблиці 8.

Дані сполуки володіють антигрибковою активністю, включаючи плісневу мікрофлору. Деякі патогенні штами грибів в цілому більш стійкі до синтезованих речовин.

Отримані дані показують, що 2-ізоціанато-1-арил-3-бутени володіють як антибактеріальною, так і антигрибковою активністю. Введення метильної або метокси-групи в бензольне ядро жирно-ароматичного радикалу не веде до суттєвих змін біологічних властивостей, а це свідчить, що біологічні властивості визначаються загальною для них структурою [7,32].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гришук 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.-№ 3.-С. 269-279.
2. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И. Взаимодействие солей диазония с непредельными соединениями в присутствии роданидов. //Тез. докл. V Всесоюзного симпозиума по органическому синтезу "Новые методы и реагенты в тонком органическом синтезе" - М.декабрь, 1988).- С.30,31.
3. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И. Тиоцианатоарилрование эфиров акриловой и метакриловой кислот. //Ж. общ. химии - 1989.-Т. 59.- Вып.8. - С. 1868-1872
4. Гришук Б.Д., Проданчук Н.Г., Горбовой П.М., Синченко В.Г. Синтез, противомикробные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато-1-алкоксикарбонил-2-арилэтанов. //Тез. докл. Всесоюзного семинара "Химия физиологически активных веществ".- Черноголовка (ноябрь, 1989).-С.78.
5. Гришук Б.Д., Проданчук Н.Г., Горбовой П.М., Синченко В.Г. Синтез, противогрибковые и противобактериальные свойства 1-тиоцианато-1-алкоксикарбонил-2-арилэтанов. //Хим.- фарм. журнал.- 1990.- Т.24.- Вып.2.- С.139,140.
6. Гришук Б.Д., Проданчук Н.Г., Синченко В.Г., Горбовой П.М., Ганущак М.І., Кудрик Є.Я. Направлений синтез тиоціанатів та ізоціанатів на основі реакції аніонарилювання і їх мікробіологічна активність. //Тези доп. XVI Укр. конф. з орг. хімії. - Тернопіль. -1992. -С.245.
7. Гришук Б.Д., Власик Л.І., Бліндер О.В., Кудрик Є.Я., Горбовой П.М. Синтез протибактеріальних препаратів на основі реакції аніонарилювання. //Тез. доп. XVII Укр. конф. з орг. хімії. - Харків. -1995 -С.576
8. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Кудрик Є.Я., Ганущак Н.И. Тиоцианатоарилрование хлористого винила и хлористого винилидена. //Ж. общ. химии.- 1991.-Т. 61.- Вып.11. - С. 2583-2588.
9. Гришук Б.Д., Проданчук Н.Г., Синченко В.Г., Горбовой П.М., Кудрик Є.Я. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато-1-хлор- и 1-тиоцианато-1,1-дихлор-2-арилэтанов. //Хим.- фарм. журнал. -1991.- №12.- С.47,48.

10. Гришук Б.Д., Кудрик Е.Я., Горбовой П.М., Гармидер В.Л., Ганущак Н.И. Тиоцианато-, бром- и хлорарилрование трихлорэтилена. //Ж. общ. химии.- 1994.-Т. 64.- Вып.8. - С.1294-1297.
11. Гришук Б.Д., Синченко В.Г., Кудрик Е.Я., Горбовой П.М., Шатсрук Р.Н., Кулага О.Е. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато(бром. хлор)-1,1,2-трихлор-2-арилэтанов. //Хим.-фарм. журнал.- 1995.- №6.-С.33-36.
12. Краткая химическая энциклопедия. М.:Советская энциклопедия. -1964.- Т.2.- С.177,178.
13. Краткая химическая энциклопедия. М.: Советская энциклопедия. -1964 - Т.5.-С.171.
14. Бартон Д., Оллен И. Общая органическая химия.- М.:Химия. 1983.-Т.5.-С.674-675
15. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И., Бруш Д.М., Кудрик Е.Я. Тиоцианато- и хлорарилрование хлористого и бромистого аллилов. //Ж. общ. химии.- 1993.-Т. 63.- Вып.7. - С.1655-1658.
16. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И. Необычное взаимодействие хлористого и бромистого аллилов с тетрафтороборатами арилдiazония в присутствии роданидов щелочных металлов. //Тез. докл. I Всесоюзной конф. по теоретической орг. химии.- Волгоград.-1991.-С.175.
17. Гришук Б.Д., Продавчук Н.Г., Синченко В.Г., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я. Синтез и противомикробные свойства тиоцианато-, изотиоцианато- и талогенпроизводных 1-арилпропанов. //Хим.-фарм. журнал. - 1994.- Т.28.- Вып. 9.- С.39-41.
18. Гришук Б.Д., Кудрик С.Я., Горбовой П.М., Каспрук Б.Л., Загричук Г.Я., Ганущак М.І. Дослідження винілбутилового ефіру в реакції аніонарилювання. //Тез. доп. XVII Укр. конф. з орг. хімії.- Харків.- 1996. - С.182.
19. Гришук Б.Д., Кудрик Е.Я., Горбовой П.М., Ганущак Н.И., Загричук Г.Я., Каспрук Б.Л. Реакции тетрафтороборатов арилдiazония с винилбутиловым эфиром в присутствии хлоридов, бромидов, роданидов щелочных металлов и аммония. //Ж. общ. химии.- 1996.-Т.66.-Вып.4 -С. 639-642.
20. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Вовк М.В., Дячук А.А., Мартиняк І.Є., Ганущак М.І. 2-Изотиоцианато-1-арил-3-бутены и их взаимодействие с аммиаком и алифатическими аминами. //Укр. хім. журнал.- 1991.-Т.57.-№1.-С.89-95.
21. Гришук Б.Д., Власик Л.И., Блиндер А.В., Кудрик Е.Я., Горбовой П.М. Синтез и противомикробные свойства 1-хлор(бром. тиоцианато)-1-бутоксн-2-арилэтанов. //Хим.-фарм. журнал.-1996.-№10 -С.25-27
22. Гришук Б.Д., Ганущак М.І. Реакції ароматичних солей diaзонію з ненасиченими сполуками в присутності аніонічних реагентів. // Тез. доп. XVII Укр. конф. з орг. хімії - Харків.- 1995.-С.27.
23. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я., Ганущак Н.И. Взаимодействие ароматических солей diaзония с эфирами акриловой и метакриловой кислот в присутствии калиевых солей ксантогеновых кислот. //Журн. общ. химии.- 1996.-Т.66.-Вып.4.-С.635-638.
24. Химическая энциклопедия. М.: Советская энциклопедия. -1990.- Т.2.-С.291.
25. Гришук Б.Д., Власик Л.И., Блиндер А.В., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я. Синтез и противомикробные свойства эфиров 2-алкил-2(О-алкилдитиокарбонато)пропионовой кислоты. //Хим.-фарм. журнал.- 1996.-№11.-С.46-48.
26. Гришук Б.Д., Кудрик Е.Я., Горбовой П.М., Ганущак Н.И. Взаимодействие ароматических солей diaзония с винилбутиловым эфиром в присутствии солей ксантогеновых кислот. //Ж. общ. химии.- 1996 - Т.66. - Вып. 9.-С.1522-1525
27. Гришук Б.Д., Власик Л.И., Блиндер А.В., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я. Синтез и противомикробные свойства 1-О-алкилдитиокарбонатопропионовой кислоты. //Хим.-фарм. журнал.- 1996.-№11.-С.49-51.
28. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Кудрик С.Я., Ганущак М.І. Каталітичне і некаталітичне аніонарилювання ненасичених сполук. //Тез. доп. конф. "Проблеми органічного син-

- тезу". - Львів (25 листопада 1994р.) - С. 50.
29. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Мельник А.И. Взаимодействие боротетрафторидов арилдiazония с изопреном в присутствии тиоцианатов щелочных металлов. //Деп. В Укр. НИИХТИ. Киев. - 13.01.87. - №364. Ук-87.-7с.
30. Гришук Б.Д., Горбовой П.М. Тиоцианатоарилрование метиловых эфиров акриловой и метакриловой кислот. //Деп. В Укр. НИИХТИ. Киев. - 08.04.87 - №23330. Ук-87.-7с.
31. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Ганушак Н.И. Взаимодействие боротетрафторидов арилдiazония с дивинилом и изопреном в присутствии тиоцианатов щелочных металлов. //Журн. общ. химии.-1988.-Т.58.-Вып.3.- С.616-619.
32. Гришук Б.Д., Проданчук Н.Г., Горбовой П.М., Нивалов В.Н., Синченко В.Г. Синтез, противомикробные свойства (1-О-алкилдитиокарбонато)пропионовой кислоты. //Хим.-фарм. журнал.-1996.-№11.-С.49-51.



Таблиця 2

Антибактеріальні і антигрибкові властивості 1-тіоціанато-1-хлор- і 1-тіоціанато-1,1-дихлор-2-арилетанів  
 $R-C_6H_4-CH_2-CR^1(SCN)Cl$

№ сполуки	R	R <sup>1</sup>	Мінімальна бактеріостатична або мікостатична концентрація, мкг/мл					
			S. aureus	E. coli K-12	B. subtilis	C. albicans	P. aeruginosa	
XXII	H	H	62.5	125	0.24	0.24	125	
XXIII	p-CH <sub>3</sub>	H	31.2	250	15.4	62.5	250	
XXIV	p-CH <sub>3</sub> O	H	125	62.5	7.8	0.24	125	
XXV	H	Cl	31.2	500	7.8	500	250	
XXVI	p-CH <sub>3</sub>	Cl	62.5	500	15.6	0.24	125	
XXVII	p-CH <sub>3</sub> O	Cl	125	250	0.24	0.24	125	

Таблиця 3

Антибактеріальні і антигрибкові властивості  
 1-тіоціанато(бром,хлор)-1,1,2-трихлор-2-арилетанів  
 $R-C_6H_4-CHCl-CCl_2Ar$

№ сполуки	R	Ar	Мінімальна бактеріостатична або мікостатична концентрація, мкг/мл					
			E. coli K-12	S. aureus 209	P. aeruginosa	B. subtilis	C. albicans	S. cerevisiae
XXIX	p-CH <sub>3</sub>	SCN	0.48	7.8	62.5	0.24	0.24	0.48
XXX	p-CH <sub>3</sub> O	SCN	500	15.6	500	62.5	250	125
XXXI	H	Br	n/a	125	n/a	62.5	500	125
XXXII	p-CH <sub>3</sub>	Br	500	31.2	500	31.2	500	15.6
XXXIII	H	Cl	n/a	7.8	500	250	500	250

Антибактеріальні і антигрибкові властивості  
2-тіоціанато(ізоціанато)-1-хлор(бром)-4-арилпропанів  
**R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(Ar)-CH<sub>2</sub>-R'**

№ сполуки	R	R'	Ar	Мінімальна бактеріостатична або мікостатична концентрація, мкг/мл					
				E. coli K-12	S. aureus	P. aeruginosa	B. subtilis 39	C. albicans	S. cerevisiae
XXXIV	H	Cl	SCN	n/a	7.8	500	125	125	62.5
XXXV	n-CH <sub>3</sub>	Cl	SCN	n/a	125	500	500	500	62.5
XXXVI	m-CH <sub>3</sub>	Cl	SCN	n/a	15.6	500	125	500	62.5
XXXVII	n-CH <sub>3</sub> O	Cl	SCN	500	62.5	250	250	250	62.5
XXXIX	H	Br	SCN	n/a	125	125	n/a	250	125
XL	H	NCS	NCS	500	250	31.2	125	7.8	0.24

Антибактеріальні і антигрибкові властивості  
1-хлор(бром,тіоціанато)-1-бутокси-2-арилетанів  
**R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(Ar)-OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>**

№ сполуки	R	Ar	Мінімальна бактеріостатична або мікостатична концентрація, мкг/мл						
			E. coli K-12	S. aureus F-49	P. aeruginosa	P. antracoides	C. albicans	S. cerevisiae	
XLI	H	SCN	n/a	n/a	500	500	500	500	250
XLII	n-CH <sub>3</sub>	Br	n/a	n/a	500	500	500	500	250
XLIII	H	SCN	500	500	250	500	125	125	
XLIV	n-CH <sub>3</sub>	SCN	500	n/a	250	500	250	250	125
XLV	m-NO <sub>2</sub>	SCN	125	125	250	250	125	62.5	

Антибактеріальні і антигрибкові властивості ефірів  
 2-алкіл-3-арил-2-(О-алкілдітіокарбонил о)-пропіонової кислоти  
 $R-C_6H_4-CH_2-CR^1(SC(S)OR^2)COOR^3$

№ сполуки	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Мінімальна бактеріостатична або мікостатична концентрація, мкг/мл					
					E. coli K-12	S. aureus F-49	P. aeruginosa 40	B. subtilis	C. albicans	S. cerevisiae
XLVI	H	H	Me	Et	500	n/a	500	n/a	500	125
XLVII	H	H	Et	Et	500	250	500	500	250	125
XLVIII	H	H	Bu	Et	500	500	250	250	500	125
XLIX	4-Me	H	Et	i-Bu	500	250	500	500	500	250
I	H	Me	Me	Et	500	500	500	500	250	125
LI	H	Me	Et	Et	n/a	500	500	500	500	125
LII	4-Me	Me	Et	Et	n/a	250	500	500	500	250
LIII	H	Me	i-Bu	Et	500	500	500	500	250	125
LIV	4-Me	Me	Et	i-Bu	n/a	500	500	500	500	125

Антибактеріальні і антигрибкові властивості  
1-О-алкідитіокарбонато-1-бутокси-2-арилетанів  
**R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(SC(SOR<sup>1</sup>))-OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>**

№ сполуки	R	R <sup>1</sup>	Мінімальна бактеріостатична або мікостатична концентрація, мкг/мл						
			E. coli K-12	S. aureus T-49	P. aeruginosa	B. subtilis	C. albicans	S. cerevisiae	
LV	H	Et	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	125
LVI	4-Me	Et	н/а	500	н/а	500	500	500	62.5
LVII	H	n-Bu	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	500
LVIII	4-Me	n-Bu	н/а	500	н/а	н/а	н/а	н/а	500
LIX	H	iso-Bu	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а	500
LX	4-Me	iso-Bu	н/а	500	н/а	500	500	н/а	500

Антибактеріальні і антигрибкові властивості 2-ізоціанато-1-арил-3-бутенів  
**R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-CR<sup>1</sup>(NCS)-CH=CH<sub>2</sub>**

№ сполуки	R	R <sup>1</sup>	Мінімальна бактеріостатична або мікостатична концентрація, мкг/мл								
			S. aureus 209	E. coli K-12	P. aeruginosa	B. subtilis	T. rubrum	C. albicans	S. cerevisiae	A. niger	T. mentha-zygophytes
LXI	H	H	19,6	500	312	2,4	500	125	199,6	156	2,4
LXII	n-CH <sub>3</sub>	H	78	500	312	2,4	500	312	9,8	156	2,4
LXIII	n-CH <sub>2</sub> O	H	312	500	156	2,4	312	62,5	39	156	2,4
LXIV	H	CH <sub>3</sub>	2,4	156	39	2,4	156	125	39	78	4,8
LXV	n-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2,4	312	39	2,4	312	250	4,8	156	4,8
LXVI	n-CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub>	2,4	500	19,6	2,4	312	312	2,4	78	2,4