

5. Novel Selective Small Molecule Agonists for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ (PPAR δ) - Synthesis and Biological Activity / M. L. Sznaidman, C. D. Haffner, P. R. Maloney, A. Fivush, E. Chao, D. Goreham, M. L. Sierra, C. LeGrumelec, H. E. Xu, V. G. Montana, M. H. Lambert, T. M. Willson, W. R. Jr. Oliver, D.D. Sternbach // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13. – P. 1517-1521.
6. Wei Z. A Short and Efficient Synthesis of the Pharmacological Research Tool GW501516 for the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ / Z. Wei, A. P. Kozikowski // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68. – P. 9116-9118.
7. Structure-kinetics relationships of Capadenoson derivatives as adenosine A1 receptor agonists / J. Louvel, D. Guo, M. Soethoudt, T. Mocking, E.B. Lenselink, T. Mulder Krieger, L. H. Heitman, A. P. Ijzerman // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 101. – P. 681-691.
8. 8-Substituted 1,3-dimethyltetrahydropyrazino[2,1-f]purinediones: Water-soluble adenosine receptor antagonists and monoamine oxidase B inhibitors / A. Brunschweiler, P. Koch, M. Schlenk, M. Rafehi, H. Radjainia, P. Küppers, S. Hinz, F. Pineda, M. Wiese, J. Hockemeyer, J. Heer, F. Denonne, C. E. Müller // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 24. – P. 5462-5481.
9. Structure–Activity Relationship, Drug Metabolism and Pharmacokinetics Properties Optimization, and in Vivo Studies of New Brain Penetrant Triple T-Type Calcium Channel Blockers / R. Siegrist, D. Pozzi, G. Jacob, C. Torrisi, K. Colas, B. Braibant, J. Mawet, T. Pfeifer, R. De Kanter, C. Roch, M. Kessler, O. Corminboeuf, O. Bezençon // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59. – P. 10661-10675.
10. Tuning and predicting biological affinity: aryl nitriles as cysteine protease inhibitors / V. Ehmke, J. E. Quinsaat, P. Rivera-Fuentes, C. Heindl, C. Freymond, M. Rottmann, R. Brun, T. Schirmeister, F. Diederich // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10. – P. 5764-5768.
11. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of New Farnesyl Protein Transferase Inhibitors / R. Houssin, J. Pommery, M.-C. Salaün, S. Deweer, J.-F. Goossens, P. Chavatte, J.-P. Henichart // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 533-536.
12. Total Synthesis and Biological Evaluation of Tubulysin Analogues / R. Colombo, Z. Wang, J. Han, R. Balachandran, H. N. Daghestani, D. P. Camarco, A. Vogt, B. W. Day, D. Mendel, P. Wipf // *J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 81. – P. 10302-10320.
13. Ung A. T. Asymmetric synthesis of (1R,2S,3R)-2-acetyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)thiazole / A. T. Ung, S. G. Pyne // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1998. – Vol. 9. – P. 1395-1407.
14. Патент US006933299B1. Anilinoquinazolines as protein tyrosine kinase inhibitors / G. S. Cockerill, K. E. Lackey; заявник і власник патенту SmithKline Beecham Corporation, Philadelphia, PA (US); заявлено 30. 06. 2000; опубл. 18.01.2001.
15. Патент EP1612204A1. Hydrazone derivative / K. Kawagoe, K. Motoki, T. Odagiri, N. Suzuki, C. Chen, T. Mimura; заявник і власник патенту Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.; заявлено 31.03.2004; опубл. 04.01.2006.

Поступило до редакції 14.11.2017 р.

***Р. В. Симчак, В. С. Барановський, Г.М. Тулайдан,
О. В. Колядюк, О. Б. Деревніцька, О.В. Покришко*,
С.І. Климнюк*, Б. Д. Грищук
Тернопільський національний педагогічний
університет ім. Володимира Гнатюка
*Тернопільський державний медичний
університет ім. І. Я. Горбачевського***

УДК 547.32+547.556.7

СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ АНІОНАРИЛЮВАННЯ НЕНАСИЧЕНИХ СПОЛУК СОЛЯМИ 4-АЦЕТИЛФЕНІЛДІАЗОНІЮ

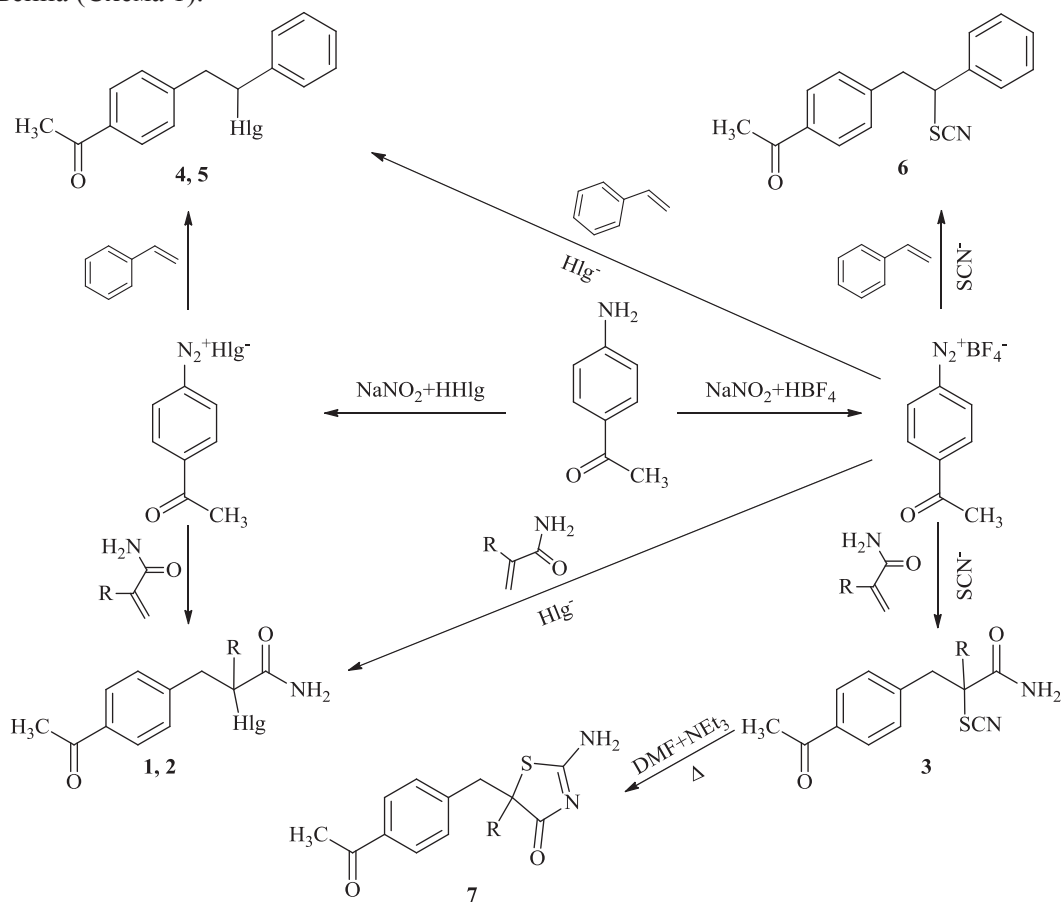
Синтезовані реакцією аніонарилювання [1, 2] функціоналізовані хлориди, броміди і тіоціанати виявилися перспективними в плані протибактеріальної та протигрибкової активності [3] і можуть бути використані як основи для створення нових протимікробних препаратів. На основі 3-арил-2-тіоціанато-пропанонітрилів – продуктів тіоціанатоарилювання акрилонітрилу – розроблено ефективні методики синтезу важкодоступних 4-аміно-5-арилметил-2-бромтіазолів [4], а продукти тіоціанатоарилювання акриламідів та метакриламідів достатньо легко циклізуються з утворенням 5-арилзаміщених похідних тіазол-4(5H)-ону [5-7], окремі з яких характеризуються вираженою протитуберкульозною та протипухлинною активністю [8, 9].

Коло ароматичних діазосполук, досліджених в реакціях аніонарилювання, нещодавно було суттєво розширене за рахунок введення моно- і дизаміщених похідних аніліну з електронодонорними та електроноакцепторними замісниками і бісдіазонієвих солей на основі діамінів бензидинового та феніленового ряду [10-12]. Перспективним напрямком синтезу нових біоактивних сполук є використання як арилюючих реагентів солей діазонію на основі 4-аміноацетофенону.

Ацетофенон раніше використовувався як гіпнотичний та протисудомний препарат, який зазнає метаболізму в організмі людини, утворюючи бензойну і карбонатну кислоти та ацетон [13, 14]. Ацетофенон зустрічається в багатьох продуктах (яблука, сир, абрикоси, банани, яловичина, цвітна капуста) [15, 16].

Похідні ацетофенону є також реагентами для синтезу багатьох лікарських засобів, наприклад: пірробутаміну, декстропропоксифену, тригексифенидилу, прідіанолу, аспіміналу, цикриміну, біперидену, проциклідину, ацифрану, амікситрину, мессусіміду та бенмоксину [16-18]. З огляду на потенційну біологічну активність сполук, що містять ацетофеноновий фрагмент, нами реакцією аніонарилювання амідів акрилової і метакрилової кислот, стирену одержані відповідні галогено(тіоціанато)аміди та похідні 1,2-дифенілетану і вивчені їх протимікробні властивості.

3-(4-Ацетилфеніл)-(2-метил)-2-хлоро(бромо, тіоціанато)пропанаміди **1-3** та 1-[4-(2-хлоро(бромо, тіоціанато)-2-фенілетил)феніл]етанони **4-6** одержані взаємодією солей діазонію на основі *p*-аміноацетофенону з акриамідом, метакриламідом та стиреном у присутності хлорид-, бромід- і роданід-аніонів. Галогенаміди **1, 2** та продукти галогенарилування стирену **4, 5** також були синтезовані в умовах реакції Мервейна (Схема 1).



$\text{Hlg} = \text{Cl}$ (**1, 4**), Br (**2, 5**); $\text{R} = \text{H}$ (**a**), CH_3 (**b**)

Схема 1

Реакції відбуваються у водно-ацетоновому (1:3) середовищі у присутності каталітичних кількостей купрум (II) тетрафлуороборату при $-20 \div 5^\circ\text{C}$. Виходи продуктів галогено(тіоціанато)арилування **1-6** складають 46-81%. Виходи продуктів бромарилування **2, 5** вищі на 10-15% за умов використання броміду 4-ацетилфенілдіазонію. Реакції також супроводжуються утворенням 1-[4-хлоро(бромо, ізотіоціанато)-феніл]етанонів в кількості 10-25% (у розрахунку на сіль діазонію) і смолоподібних речовин невстановленої будови.

Відомо, що 2-тіоціанатоаміди є зручними реагентами для одержання похідних 2-амінотіазол-4(5*H*)-ону. Даний підхід нами використаний для синтезу 2-аміно-5-(4-ацетилбензил)-(5-метил)тіазол-4(5*H*)-онів **7**, які утворюються в результаті циклізації тіоціанатоамідів **3** при кип'ятінні в суміші диметилформамід-триетиламін (10: 1). В даних умовах виходи амінотіазолонів **7** близькі до кількісних.

Виходи, константи, дані елементного аналізу та ЯМР ^1H спектрів синтезованих речовин **1-7** подані в табл. 1.

Структура одержаних сполук **1-7** підтверджуються даними ІЧ і ЯМР ^1H спектрів. В ІЧ спектрах галогено(тіоціанато)амідів **1-3** містяться смуги поглинання карбонільної і амідної груп відповідно в

областях 1680-1652 і 3404-3378 cm^{-1} . Продукти тіоціанатоарилування **3**, **6** характеризуються смугами поглинання тіоціанатної групи при 2156-2152 cm^{-1} . Дана смуга зникає при переході від тіоціанатоамідів **3** до амінотіазолонів **7**, беручи безпосередню участь у формуванні тіазольного циклу.

Спектри ЯМР ^1H сполук **1-7** містять сигнали протонів ароматичних ядер в ділянці 7.98-7.25 м.ч. у вигляді двох дублетів з константами спин-спінової взаємодії 7.6-8.6 Гц і протонів ацетильного фрагменту (синглети при 2.59-2.56 м.ч.). Протони метиленових груп, зв'язаних з ароматичними ядрами, для похідних акриламідів **1-3a**, **7a** утворюють два дублети дублетів з хімічними зсувами 3.44-3.09 м.ч., а у випадку метакриламідних похідних **1-3b**, **7b** проявляються двома дублетами в ділянці 3.55-3.19 м.ч. Протони метинових груп, зв'язаних з атомами галогену або тіоціанатною групою, утворюють триплети при 4.59-4.29 м.ч., а метильні протони метакрилового фрагменту – синглети (1.85-1.48 м.ч.). Аміногрупи амідного (сполуки **1-3**) та амінотіазольного (**7**) фрагментів резонують двома синглетами в ділянці 8.86-7.25 м.ч.

Нами досліджено протимікробну дію синтезованих сполук **1-7** відносно музейних штамів бактерій (*S. aureus* ATCC 6538, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027) та дріжджових грибів (*C. albicans* ATCC 885-653).

Встановлено, що синтезовані сполуки загалом проявляють виражену протимікробну активність щодо досліджених тест-мікроорганізмів (табл. 2). Проте, похідні амідів характеризуються дещо вищою активністю, порівняно з продуктами аніонарилування стирену **4-6**.

Таблиця 2

Протимікробна активність 3-(4-ацетилфеніл)-(2-метил)-2-хлоро(бромо, тіоціанато)пропанамідів 1-3, 1-[4-(2-хлоро(бромо, тіоціанато)-2-фенілетил)феніл]етанонів 4-6 та 2-аміно-5-(4-ацетилбензил)-(5-метил)тіазол-4(5H)-онів 7

Сполука	An	R	Тест-культури мікроорганізмів				
			<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
			Мінімальна інгібуюча концентрація (мкг/мл)				
1a	Cl	H	62.5	62.5	7.8	7.8	62.5
1b	Cl	CH ₃	31.2	31.2	15.6	7.8	62.5
2a	Br	H	3.9	31.2	62.5	125.0	62.5
2b	Br	CH ₃	7.8	31.2	31.2	62.5	31.2
3a	SCN	H	15.6	62.5	62.5	31.2	62.5
3b	SCN	CH ₃	7.8	62.5	62.5	62.5	125.0
4	Cl	–	125.0	125.0	62.5	31.2	125.0
5	Br	–	62.5	125.0	31.2	31.2	31.2
6	SCN	–	31.2	62.5	31.2	31.2	125.0
7a	–	H	15.6	31.2	62.5	62.5	62.5
7b	–	CH ₃	15.6	62.5	62.5	31.2	31.2

Найбільш чутливими до одержаних сполук є грампозитивні бактерії *S. aureus*. Зокрема, бактерицидна активність бромо- і тіоціанатоамідів **2**, **3** та 2-амінотіазол-4(5H)-онів **7** спостерігається при мінімальних концентраціях 3.9-15.6 мкг/мл. Найбільш резистентними до синтезованих речовин є культури грамнегативних бактерій *E. coli* та спороутворюючих грамнегативних паличок *P. aeruginosa*.

Культура *B. subtilis* є найбільш чутливою до сполук **1a** та **1b** (МІК 7.8 мкг/мл). Подібна активність даних речовин спостерігається відносно дріжджових грибів *C. albicans*. Інші тестовані сполуки мають незначну протигрибкову активність в діапазоні концентрацій 31.2-62.5 мкг/мл.

Таким чином, показано, що солі 4-ацетилфенілдіазонію можуть використовуватися як ефективні арилюючі реагенти в реакціях дедіазоніювання у присутності ненасичених сполук та нуклеофілів. Введення ацетильної групи в структуру продуктів аніонарилування розширює можливості їх використання в тонкому органічному синтезі.

Аналіз протимікробних властивостей синтезованих 3-(4-ацетилфеніл)-(2-метил)-2-хлоро(бромо, тіоціанато)пропанамідів **1-3** та 5-(4-ацетилбензил)-2-аміно-(5-метил)тіазол-4(5H)-онів **7** вказує на незначне підвищення протибактеріальної та протигрибкової активності порівняно з 2-галогено(тіоціанато)-(2-метил)-3-фенілпропанамідами [7, 19]. Ця закономірність зумовлена, насамперед, модифікацією ароматичного ядра шляхом введення ацетильної групи.

Експериментальна частина

^1H спектри сполук **1-7** записані у вазеліновій олії (нуйолі) на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 cm^{-1} . Спектри ЯМР ^1H зняті в DMSO-d_6 на приладі Bruker Avance DRX-500, робоча частота 500 МГц, зовнішній стандарт – TMS.

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, дані елементного аналізу і ЯМР ¹H спектрів 3-(4-ацетилфеніл)-(2-метил)-2-хлоро(бромо, тіоціанато)пропанамідів 1-3, 1-[4-(2-хлоро(бромо, тіоціанато)-2-фенілетил)феніл]етанонів 4-6 та 2-аміно-5-(4-ацетилбензил)-(5-метил)гіазол-4(5H)-онів 7

Сполука	Вихід, %	Т пл. *, °C	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %		Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.ч.
			N	Hlg (S)		N	Hlg (S)	
1a	46	186-187	6.09	15.64 (Cl)	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₂	6.21	15.71 (Cl)	7.84 д, 7.40 д (J = 8.2 Гц) (4H, C ₆ H ₄), 7.70 с, 7.27 с (2H, NH ₂), 4.59 т (J = 7.6 Гц) (1H, CH(Cl)), 3.44 д.д, 3.22 д.д (J = 13.8 Гц) (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄), 2.57 с (3H, CH ₃ C(O))
1b	52	195-197	5.92	14.69 (Cl)	C ₁₂ H ₁₄ ClNO ₂	5.84	14.79 (Cl)	7.87 д, 7.42 д (J = 8.0 Гц) (4H, C ₆ H ₄), 7.69 с, 7.46 с (2H, NH ₂), 3.48 д, 3.36 д (J = 13.2 Гц) (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄), 2.56 с (3H, CH ₃ C(O)), 1.79 с (3H, CH ₃)
2a	62°	176-178	5.14	29.47 (Br)	C ₁₁ H ₁₂ BrNO ₂	5.19	29.58 (Br)	7.89 д, 7.43 д (J = 8.4 Гц) (4H, C ₆ H ₄), 7.67 с, 7.25 с (2H, NH ₂), 4.58 т (J = 7.4 Гц) (1H, CH(Br)), 3.42 д.д, 3.19 д.д (J = 14 Гц) (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄), 2.56 с (3H, CH ₃ C(O))
2b	64°	144-145	4.98	28.06 (Br)	C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₂	4.93	28.12 (Br)	7.89 д, 7.42 д (J = 8.4 Гц) (4H, C ₆ H ₄), 7.64 с, 7.49 с (2H, NH ₂), 3.55 д, 3.45 д (J = 13 Гц) (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄), 2.56 с (3H, CH ₃ C(O)), 1.75 с (3H, CH ₃)
3a	76	159-161	11.31	12.99 (S)	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	11.28	12.91 (S)	7.92 д, 7.42 д (J = 7.6 Гц) (4H, C ₆ H ₄), 7.76 с, 7.48 с (2H, NH ₂), 4.29 т (J = 7.8 Гц) (1H, CH(CCN)), 3.35 д.д, 3.18 д.д (J = 11.2 Гц) (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄), 2.56 с (3H, CH ₃ C(O))
3b	81	168-170	10.77	12.30 (S)	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	10.68	12.22 (S)	8.01 с, 7.72 с (2H, NH ₂), 7.98 д, 7.52 д (J = 8.4 Гц) (4H, C ₆ H ₄), 3.53 д (J = 13 Гц), 3.45 д (J = 14 Гц) (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄), 2.57 с (3H, CH ₃ C(O)), 1.48 с (3H, CH ₃)
4	47	102-104	-	13.70 (Cl)	C ₁₆ H ₁₅ ClO	-	13.78 (Cl)	7.87 д, 7.44 д (J = 8.0 Гц) (4H, C ₆ H ₄), 7.54 д, 7.38-7.18 м (5H, C ₆ H ₅), 5.66 д.д (J = 7.4 Гц) (1H, CH(Cl)), 3.64 д.д (J = 13.2 Гц) (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄), 2.54 с (3H, CH ₃ C(O))
5	54	93-94	-	26.38 (Br)	C ₁₆ H ₁₅ BrO	-	26.35 (Br)	7.83 д, 7.41 д (J = 8.0 Гц) (4H, C ₆ H ₄), 7.52 д, 7.37-7.20 м (5H, C ₆ H ₅), 5.61 д.д (J = 7.8 Гц) (1H, CH(Br)), 3.61 д.д (J = 13 Гц) (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄), 2.52 с (3H, CH ₃ C(O))
6	67	78-80	5.04	11.45 (S)	C ₁₇ H ₁₅ NOS	4.98	11.40 (S)	7.85 д, 7.43 д (J = 7.4 Гц) (4H, C ₆ H ₄), 7.49 д, 7.41-7.22 м (5H, C ₆ H ₅), 5.15 д.д (J = 8.4 Гц) (1H, CH(SCN)), 3.54 д.д (J = 10.4 Гц) (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄), 2.53 с (3H, CH ₃ C(O))
7a	93	215-217	11.21	12.84 (S)	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	11.28	12.91 (S)	8.86 с, 8.64 с (2H, NH ₂), 7.94 д, 7.48 д (J = 8.6 Гц) (4H, C ₆ H ₄), 4.52 т (J = 8.2 Гц) (1H, CH), 3.39 д.д (J = 12.2 Гц), 3.09 д.д (J = 12.6 Гц) (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄), 2.59 с (3H, CH ₃ C(O))
7b	96	227-228	10.57	12.14 (S)	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	10.68	12.22 (S)	8.19 с, 7.94 с (2H, NH ₂), 7.92 д, 7.38 д (J = 8.4 Гц) (4H, C ₆ H ₄), 3.54 д (J = 15 Гц), 3.19 д (J = 14 Гц) (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄), 2.57 с (3H, CH ₃ C(O)), 1.85 с (3H, CH ₃)

Примітка: * речовини перекристалізовані з метанолу.

Елементний аналіз проводили за стандартними методиками. Дані елементного аналізу відповідають брутто-формулам. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках Silufol UV-254 (елюенти гексан : метанол (3:1), гексан : метанол : ацетон (2:1:1)).

3-(4-Ацетилфеніл)-2-хлоропропанамід (1a)

До 1.5 г (0.021 моль) акриламід, 0.8 г (0.0022 моль) гексагідрату купрум (II) тетрафлуороборату і 1.3 г (0.022 моль) натрій хлориду в 100 мл водно-ацетонової (1: 3) суміші додавали впродовж 30 хв. 5.2 г (0.022 моль) тетрафлуороборату 4-ацетилфенілдіазонію. Азот виділявся при $0 \div 6^{\circ}\text{C}$ впродовж 90 хв. Після припинення виділення азоту в реакційну суміш додавали 20 мл води і екстрагували 40 мл хлористого метилену. Витяжки промивали водою, сушили безводним кальцій хлоридом. Після упарювання хлористого метилену залишок витримували при -20°C до повної його кристалізації. Отриману тверду фазу перекристалізували з метанолу. Одержано 2.2 г (46%) сполуки **1a** у вигляді жовтих кристалів з Т пл. $186-187^{\circ}\text{C}$ (з метанолу).

Аналогічно синтезований хлорамід **1b** та 1-[4-(2-хлоро-2-фенілетил)феніл]етанон **4**.

3-(4-Ацетилфеніл)-2-бромпропанамід (2a)

До 1.3 г (0.018 моль) акриламід, 0.5 г (0.002 моль) дигідрату купрум (II) броміду в 100 мл водно-ацетонової (1: 3) суміші додавали впродовж 45 хв. розчин, який містив 4.6 г (0.021 моль) броміду 4-ацетилфенілдіазонію. Азот виділявся при $-8 \div -3^{\circ}\text{C}$ впродовж 1 год. Виділення цільового продукту проводили аналогічно сполуці **1a**. Одержано 3.1 г (62%) сполуки **2a** у вигляді безбарвних кристалів з Т пл. $176-178^{\circ}\text{C}$ (з метанолу).

За цією ж методикою синтезовані бромамід **2b** та 1-[4-(2-бромо-2-фенілетил)феніл]етанон **5**.

3-(4-Ацетилфеніл)-2-тіоціанатопропанамід (3a)

До 2.4 г (0.034 моль) акриламід, 1.1 г (0.0035 моль) гексагідрату купрум (II) тетрафлуороборату і 3.4 г (0.035 моль) калій роданіду в 150 мл водно-ацетонової (1: 3) суміші додавали впродовж 1 год. 8.2 г (0.035 моль) тетрафлуороборату 4-ацетилфенілдіазонію. Азот виділявся при $-20 \div -15^{\circ}\text{C}$ впродовж 2 год. Виділення цільового продукту проводили аналогічно сполуці **1a**. Одержано 6.4 г (76%) сполуки **3a** у вигляді безбарвних кристалів з Т пл. $159-161^{\circ}\text{C}$ (з метанолу).

Аналогічно синтезований тіоціанатоамід **3b** та 1-[4-(2-тіоціанато-2-фенілетил)феніл]етанон **6**.

5-(4-Ацетилбензил)-2-амінотіазол-4(5H)-он (7a)

1.6 г (0.0064 моль) 3-(4-ацетилфеніл)-2-тіоціанатопропанаміду **3a** розчиняли в суміші 20 мл диметилформаміду і 1 мл триетиламіну. розчин кип'ятили зі зворотнім холодильником впродовж 6 год. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і екстрагували 20 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою і сушили безводним кальцій хлоридом. Отриманий після упарювання етеру твердий залишок перекристалізували з метанолу. Одержано 1.5 г (93 %) сполуки **7a** у вигляді безбарвних кристалів з Т пл. $215-217^{\circ}\text{C}$ (з метанолу).

Сполука **7b** одержана аналогічно.

Мікробіологічне дослідження

Протимікробну активність синтезованих речовин визначали за допомогою методу серійних розведень у рідкому живильному середовищі (МПБ).

Спочатку готували 1%-ні маточні розчини речовин у етиловому спирті. Безпосередньо перед дослідом їх розводили в МПБ від 1:10 до 1:320. У кожную пробірку вносили по 0.2 мл бактеріальної суспензії досліджуваних культур з концентрацією мікробних тіл 10^5 в 1 мл. Посіви інкубували при 37°C протягом 18-24 год., після чого візуально враховували наявність чи відсутність росту мікроорганізмів. За мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) приймали ту найменшу кількість речовини, в присутності якої відбувалось пригнічення росту культури. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату. Висіваючи вміст пробірок з відсутністю ознак росту на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК). Контролем були пробірки, які містили еквівалентну кількість етилового спирту.

Кожний дослід повторювався десятикратно. Результати оброблено за методом варіаційної статистики з використанням програми Microsoft Excel.

РЕЗЮМЕ

Купрокаталітичним аніонарилюванням амідів ненасичених кислот та стирену солями 4-ацетилфенілдіазонію синтезовані 3-(4-ацетилфеніл)-(2-метил)-2-хлоро(бромо, тіоціанато)пропанаміди та 1-[4-(2-хлоро(бромо, тіоціанато)-2-фенілетил)феніл]етанони. Циклізацією тіоціанатоамідів одержані арилзаміщені 2-амінотіазол-4(5H)-они з ацетофеноновим фрагментом. Досліджено протибактеріальну та протигрибкову активність синтезованих сполук та встановлено окремі закономірності її прояву.

РЕЗЮМЕ

Купрокаталитическим анионарилированием амидов непредельных кислот и стирола солями 4-ацетилфенилдиазония синтезированы 3-(4-ацетилфенил)-(2-метил)-2-хлор(бром, тиоцианато)пропанамиды и 1-[4-(2-хлор(бром, тиоцианато)-2-фенилэтил)фенил]этаноны. Циклизацией тиоцианатоамидов получены арилзамещенные 2-аминотиазол-4(5H)-оны с ацетофеноновым фрагментом. Исследована противобактериальная и противогрибковая активность синтезированных соединений и установлены отдельные закономерности ее проявления.

SUMMARY

3-(4-Acetylphenyl)-(2-methyl)-2-chloro(bromo, thiocyanato)propanamides and 1-[4-(2-chloro(bromo, thiocyanato)-2-phenylethyl)phenyl]ethanones have been obtained *via* copper catalytic anionarylation of acrylic and methacrylic acids amides and styrene by 4-acetylphenyldiazonium salts. 5-(4-Acetylphenyl)substituted 2-aminothiazol-4(5H)-ones were synthesized by cyclisation of thiocyanatoamides. Antimicrobial and antifungal activity of synthesized compounds was studied and separate patterns of its manifestation were established.

ЛІТЕРАТУРА

1. Reaction of aromatic diazonium salts with unsaturated compounds in the presence of nucleophiles / B. D. Grishchuk, P. M. Gorbovoj, N. I. Ganushchak, A. V. Dombrovski // Russian Chemical Reviews. – 1994. – Vol. 63. – P. 257-267.
2. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський, М. І. Ганущак // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, № 3(23). – С. 16-32.
3. Гришук Б. Д. Синтез біологічно активних речовин – продуктів анионарилювання ненасичених сполук / Б. Д. Гришук, В. С. Барановський, С. І. Климнюк / Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 4 (20). – С. 117-126.
4. Метод синтеза 4-амино-5-арилметил-2-бромтиазолов / Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Н. И. Ганущак [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – № 8. – С. 1142, 1143.
5. Baranovsky V. S. Synthesis and heterocyclization of 3-aryl-2-methyl-2-thiocyanatopropanamides / V. S. Baranovsky, R. V. Simchak, B. D. Grishchuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2009. – Vol. 79, no. 2. – P. 269-273.
6. Grishchuk B. D. Synthesis of 5-Arylsubstituted Thiazol-4-one Acetyl and Amino Derivatives by the Heterocyclization of the Products of Acrylamide Thiocyanatoarylation / B. D. Grishchuk, V. S. Baranovsky // Russian Journal of General Chemistry. – 2011. – Vol. 81, № 9. – P. 1896-1899.
7. Grishchuk B. D. Synthesis and antibacterial and antifungal properties of 2-thiocyanato-(2-methyl)-3-arylpropionamides and 2-amino-5-benzyl-(5-methyl)thiazol-4-ones / B. D. Grishchuk, V. S. Baranovsky, S. I. Klimnyuk // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2011. – Vol. 45, № 9. – P. 532-535.
8. A study on biological activity of 2-aminothiazol-4(5H)-one derivatives / S. I. Klymnyuk, O. V. Pokryshko, M. O. Vynnychuk, R. V. Simchak, H. M. Tulaydan, V. S. Baranovsky, B. D. Grishchuk // Biomedical and biosocial anthropology. – 2016. – № 26. – P. 16-20.
9. Grishchuk B. D. Synthesis and antitumor activity of 2-acetamido-5-benzylthiazol-4-yl acetates / B. D. Grishchuk, R. V. Simchak, V. S. Baranovsky // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2016. – Vol. 14, № 2. – P. 54-59.
10. Baranovsky V. S. Anionarylation of acrylic and methacrylic acids derivatives with p- and m-phenylenebisdiazonium tetrafluoroborates / V. S. Baranovsky, V. N. Yatsyuk, B. D. Grishchuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2014. – Vol. 84, № 8. – P. 1505-1509.
11. Baranovsky V. S. Bisdiazonium Tetrafluoroborates as Arylating Agents in Anionarylation of Acrylamides and Methacrylamides / V. S. Baranovsky, V. N. Yatsyuk, B. D. Grishchuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2013. – Vol. 83, № 11. – P. 2040-2043.
12. Reactions of Bisdiazonium Salts Derived from Monosubstituted m-Phenylenediamines with Amides and Nitriles of Unsaturated Acids under Anionarylation Conditions / V. S. Baranovsky, V. N. Yatsyuk, A. N. Vasilenko, B. D. Grishchuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – Vol. 85, № 8. – P. 1821-1825.
13. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals : 15th Edition / O'Neil M. (ed.). – Merck and Co. Inc., Cambridge, 2013.
14. Cripps R. The microbial metabolism of acetophenone. Metabolism of acetophenone and some chloroacetophenones by an Arthrobacter species / R. Cripps // Biochemical Journal. – 1975. – Vol. 152, №2. – P. 233-241.
15. Phenolic-Compound-Extraction Systems for Fruit and Vegetable Samples / P. Salas, A. Soto, A. Carretero, A. Gutiérrez // Molecules. – 2010. – Vol. 15, №13. – P. 8813-8826.
16. Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia. William Andrew Publishing, Norwich, NY, 2007.
17. Design, synthesis, and biological evaluation of acetophenone derivatives as dual binding acetylcholinesterase inhibitors / Y. Shen, B. Li, H. Xu, G. Zhang // Pharmazie. – 2013. – Vol. 68. – P. 307-310.
18. Acetophenone derivatives: novel and potent small molecule inhibitors of monoamine oxidase B / Z. Wang, X. Li, W. Xu, F. Li, J. Wang, L. Kong, X. Wang // Medicinal Chemistry Communications. – 2015. – Vol. 6. – P. 2146-2157.
19. Grishchuk B. D. Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Chloro(bromo)-(2-methyl)-3-arylpropionamides / B. D. Grishchuk, R. V. Simchak, V. S. Baranovsky // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2013. – Vol. 47, № 6. – P. 307-309.

Поступило до редакції 27.10.2017 р.