

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН – ПРОДУКТІВ АНІОНАРИЛЮВАННЯ НЕНАСИЧЕНИХ СПОЛУК

© Б. Д. Гришук, В. С. Барановський, С. І. Климнюк¹

Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

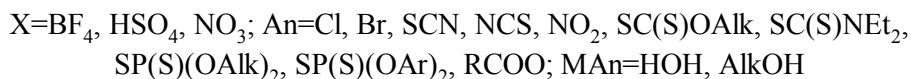
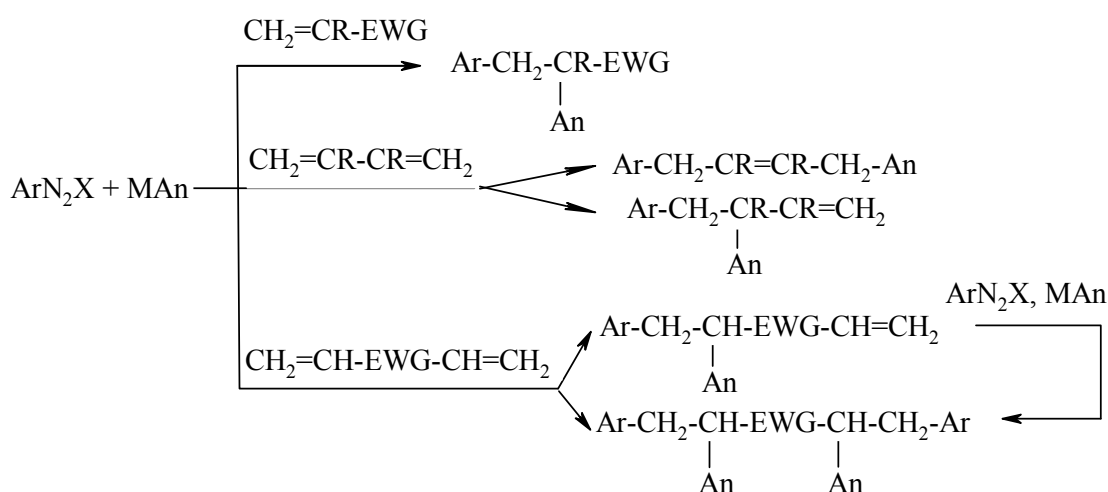
Резюме: систематизовано дані щодо перспективних напрямків синтезу функціалізованих похідних алкенів реакцією аніонарилювання та представлено результати дослідження їх антимікробних властивостей. Встановлено зв'язок «структура – активність» та окреслено напрямки пошуку речовин як основ для створення ефективних антимікробних препаратів.

Ключові слова: аніонарилювання, функціалізовані похідні ненасичених сполук, антибактеріальні та антигрибкові властивості.

Серед речовин, що виявляють біологічну активність, значний інтерес становлять функціалізовані похідні ненасичених сполук, широке використання яких стримується відсутністю простих методів їх одержання. Одним зі зручних методів модифікації ненасичених сполук, шляхом приєднання ароматичного фрагмента та аніона за місцем розриву кратного карбон-карбонового зв'язку, є реакція аніонарилювання [1, 2]. Дана реакція відбувається у м'яких умовах і дозволяє з доступних і дешевих ароматичних амінів та ненасичених сполук одержувати складні похідні, що містять різні ароматичні фрагменти та аніони.

Нами на основі реакцій ароматичних солей діазонію з моно- та біненасиченими сполуками в присутності зовнішніх нуклеofilів одержано важкодоступні поліфункційні арилалкільні галогеніди, тиоціанати, ізотиоціанати, N,N-діетилдитіокарбамати, O-алкілдитіокарбонати, O,O-діалкіл(діарил)дитіофосфати, спирти, етери та естери, окремі з яких характеризуються високою біологічною активністю і є перспективними для створення нових фізіологічно активних речовин з широким спектром біологічної дії [3–5]. Основні напрямки функціалізації ненасичених сполук реакцією аніонарилювання показано на схемі 1:

Схема 1.

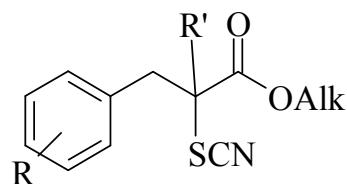


Використання нових ненасичених субстратів в реакції аніонарилювання дає змогу одержувати сполуки зі збереженням специфічних функціональних груп, що розкриває можливості для їх подальшої модифікації в плані посилення біологічної активності та надання інших корисних властивостей [6]. При збереженні в структурі синтезованих сполук кратних карбон-карбонних зв'язків з'являються перспективи їх використання як мономерів для одержання полімерів з наперед заданими властивостями.

В даному огляді наведені та узагальнені дані щодо синтезу та антимікробних властивостей продуктів аніонарилювання ненасичених сполук. Основна увага приділена тіоціанатним похідним, адже органічні тіоціанати становлять значний інтерес як біологічно активні речовини широкого спектра дії [7]. Низка таких сполук (алілтїоціанат, 4-метилтіобутилтіоціанат та бензилтіоціанат) виявлені в рослинах родини Brassicaceae (*Coronopus didymus*, *Eruca sativa*, *Lepidium ruderale*, *Lepidium sativum*, *Thlaspi arvense*) [8, 9]. Їх біосинтез здійснюється за участю спеціальних вторинних білкових метаболітів – тіоціанатосинтезуючих глюкозинолатів. Такі тіоціанати в поєднанні з ізомерними ізотїоціа-

натами виявляють високу антимікробну активність [10].

1-Тїоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетани



(I-XXI)

R'=H (**1**, **2**), Me (**3-6**); R=H (**a**), 4-Me (**б**), 3-Me (**в**), 4-MeO (**г**); Alk=Me (**1**, **3**), Bu (**2**, **4**), Et (**5**), i-Bu (**6**)

1-Тїоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетани (**1-6**) одержано реакцією тетрафлуороборатів арилдіазонію з естерами акрилової і метакрилової кислот в присутності роданідів [11].

Дослідження антимікробних властивостей даних тіоціанатів показало, що вони проявляють низьку антибактеріальну активність, за винятком сполуки **2a**, що має виражені антистафілококові й антибациллярні властивості (табл. 1) [12].

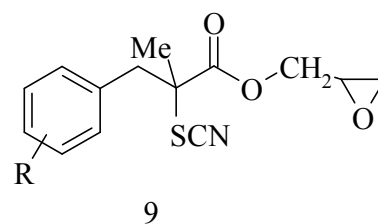
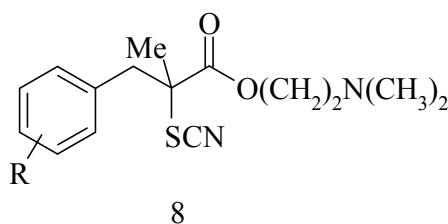
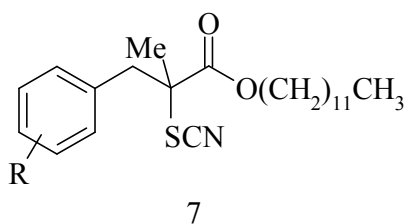
Таблиця 1. Протимікробна та протигрибкова дія 1-тїоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетанів (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів						
	<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>
1a	500,0	31,2	7,8	250,0	125,0	62,5	500,0
1б	500,0	125,0	31,2	250,0	125,0	125,0	250,0
1в	500,0	500,0	7,8	250,0	125,0	125,0	250,0
1г	500,0	125,0	62,5	500,0	250,0	500,0	500,0
2a	500,0	7,8	1,9	500,0	250,0	500,0	500,0
4г	500,0	62,5,0	125,0	500,0	62,5	125,0	125,0
2б-г, 3, 4а-в, 5, 6	~500,0	~500,0	~500,0	~250,0-500,0	~500,0	~500,0	~500,0

Наявність у складі алкоксильного фрагмента метильного чи бутильного радикалів, а в ароматичному ядрі, метоксигрупи в пара-положенні, сприяє прояву антигрибкової й антимікробної активності [12].

З метою з'ясування впливу структури алкок-

сильного фрагмента на прояв біологічної активності продуктів тіоціанатоарилювання метакрилатів, синтезовані додецилові, 2-(диметиламіно)етилів та 2,3-епоксипропілові естери 2-тїоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот (**7-9**) [13].



R=H (**a**), 4-Me (**б**), 4-MeO (**в**)

Синтезовані сполуки характеризувалися достатньо вираженою протимікробною активністю щодо

штамів *E. coli*, *P. aeruginosa* та дріжджеподібних грибів роду *Candida*, окрім *S. aureus* (табл. 2).

Таблиця 2. Протимікробна та протигрибкова дія додецилових, 2-(диметиламіно)етиллових та 2,3-епоксипропілових естерів 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
7a	250,0	31,2	31,2	15,6
7б	125,0	125,0	62,5	31,2
7в	125,0	н/а	62,5	125,0
8a	125,0	62,5	62,5	62,5
8б	250,0	125,0	125,0	125,0
8в	125,0	62,5	62,5	62,5
9a	62,5,0	31,2	31,2	62,5
9б	125,0	125,0	31,2	250,0
9в	15,6	31,2	31,2	15,6

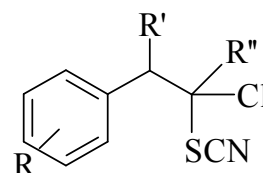
Примітка. «н/а» – неактивна.

Аналіз впливу структури алкоксильного фрагмента в молекулах естерів 2-тіоціанато-3-арилпропіонових кислот показує, що найбільш ефективним в плані одержання біологічно активних сполук є введення гліцидильного фрагмента.

Таким чином, результати досліджень антимікробних властивостей продуктів тіоціанатоарилування естерів акрилової та метакрилової кислот дозволяють стверджувати про достатню ефективність синтезованих сполук в плані антигрибкової, а окремих і антимікробної активності, що розкриває перспективи створення на їх основі нових антимікробних препаратів.

1-Тіоціанато-1-хлоро-, 1-тіоціанато-1,1-дихлоро- та 1-тіоціанато-1,1,2-трихлоро-2-арилетани

Значний інтерес як біологічно активні речовини становлять аралкільні тіоціанати, що містять галогени в аліфатичному радикалі. Такі сполуки були одержані тіоціанатоарилуванням хлористого вінілу, хлористого вінілідену та трихлороетилену [14, 15].



(12-14)

R=H (**a**), 4-Me (**б**), 4-MeO (**в**); R' = H (**12**, **13**), Cl (**14**); R''=H (**12**), Cl (**13**, **14**)

Як видно з таблиці 3, даним сполукам властива антимікробна активність широкого спектра. Речовини мають яскраво виражені антикандиозні властивості [16, 17]. Серед синтезованих сполук особливо виділяється своєю антимікробною активністю 1-тіоціанато-1-хлор-2-фенілетан (**12a**). Проведені дослідження показали, що 1-тіоціанато-1,1,2-трихлоро-2-арилетани характеризуються більш вираженими антимікробними властивостями. Введення додатково у карбоновий скелет молекул тіоціанатів атомів хлору приводить до посилення їх антистафілокової і

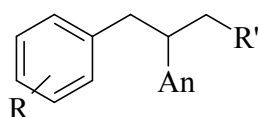
Таблиця 3. Протимікробна та протигрибкова дія 1-тіоціанато-1-хлоро-, 1-тіоціанато-1,1-дихлоро- та 1-тіоціанато-1,1,2-трихлоро-2-арилетанів (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів				
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
12a	62,5	0,24	125,0	125,0	0,24
12б	31,2	15,4	250,0	250,0	62,5
12в	125,0	7,8	62,5	125,0	0,24
13a	31,2	7,8	500,0	250,0	500,0
13б	62,5	15,6	500,0	125,0	0,24
13в	125,0	0,24	250,0	125,0	0,24
14a	7,8	0,24	0,48	62,5	0,24
14б	15,6	62,5	500,0	500,0	250,0

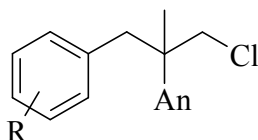
антибактеріальної активності, а в деяких випадках і до розширення спектра дії [17].

Тіоціанато-, ізотіоціанато- і галогенопохідні пропену

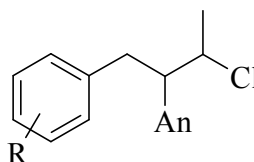
Похідні галогено- та ізотіоціанатопропенів, що зустрічаються в рослинах у вільному стані чи у виді глюкозидів, є фізіологічно активними речовинами, у зв'язку з чим знаходять застосування в медицині як лікарські препарати [8]. Для синтезу зазначених похідних арилпропанів нами використана реакція аніонарилювання



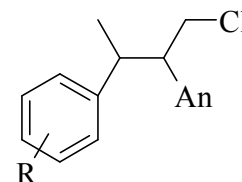
(15-19)



(20-22)



(23-25)



(26-28)

R¹=Cl (**15**, **16**), Br (**17**), NCS (**18**), I (**19**); An=SCN (**15**, **17**, **19**, **22**, **25**, **28**), NCS (**18**), Cl (**20**, **23**, **26**), Br (**16**, **21**, **24**, **27**); R=H (**a**), 4-Me (**б**), 4-MeO (**в**)

Результати дослідження антимікробної активності 1-арил-2-тіоціанато(бромо, ізотіоціанато)-3-хлоро(бромо, йодо, ізотіоціанато)пропанів представлені в таблиці 4. Всі досліджені речовини проявляють антимікробну активність стосовно випробуваних штамів мікроорганізмів. Варто звернути увагу на активність продуктів тіоціанатоарилування 3-хлоропропену (**15a-в**) стосовно грампозитивних бактерій на прикладі *S. aureus*. Ці сполуки мають більш сильні антимікробні властивості, порівняно з продуктами тіоціанатоарилування 3-бромпропену (**17a-в**) [23], а

продукти тіоціанатоарилування 3-йодпропену в основному індиферентні до грампозитивних і грамнегативних бактерій [24]. Сильну антимікробну дію має продукт ізотіоціанатоарилування ізотіоціанатопропену (**18a**), що може бути використаний для створення ефективних антимікробних препаратів широкого спектра дії. Аналіз результатів досліджень дозволяє стверджувати, що введення атома хлору або ізотіоціанатної групи у карбоновий скелет у комбінації з тіоціанатною групою приводить до суттєвого посилення антимікробної активності тіоціанатів.

Таблиця 4. Протимікробна та протигрибкова дія тіоціанато-, ізотіоціанато- і галогенопохідних пропену (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів					
	<i>S.aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E.coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
15a	7,8	125,0	н/а	500,0	125,0	62,5
15б	125	500,0	н/а	500,0	500,0	62,5
15в	15,6	125,0	н/а	500,0	500,0	62,5
16a	62,5	250,0	500	250,0	250,0	62,5
17a	125,0	н/а	н/а	125,0	250,0	125,0
18a	250,0	125,0	500	31,2	7,8	0,24
24a	31,2	н/а	62,5	62,5	15,6	62,5
25a	62,5	н/а	62,5	62,5	15,6	62,5
27a	15,6	250,0	250	250,0	н/а	31,2
28a	15,6	н/а	62,5	250,0	н/а	31,2

Значною антистафілоковою активністю характеризуються сполуки (**23-25**) та окремі представники 1-хлоро-2-бромо(тіоціанато)-3-арилбутанів (**26-28**) [22, 25].

Таким чином, порівняння антимікробних властивостей сполук (**20-28**) з їх аналогами – 1-арил-2-тіоціанато-3-хлоропропанами (**15**) свідчить, що

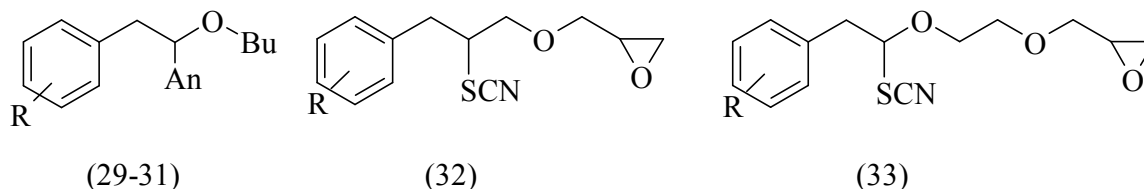
введення додатково метильної групи в різні положення молекул останніх, а також взаємне переміщення арильного фрагмента та метильної групи зумовлює незначне послаблення і, в деяких випадках, повну втрату антимікробної дії.

Тіоціанато- і галогенопохідні вінілових та алілових етерів

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

Взаємодією тетрафлуороборатів арилдіазонію з вінілбутиловим етером у присутності хлоридів

(тіоціанатів, бромідів) лужних металів або амонію одержані 1-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-бутоксиди-2-арилетани (**29-31**) [26], а тіоціанатоарилуванням алілгліцидилового етеру і вінілоксиетиллового етеру гліцидолу – (2-тіоціанато-3-арилпропоксиметил)- (**32**) і 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетокси)етоксиметил]оксирані (**33**) [27, 28]:



R=H, An=Cl (**29a**), R=H, An=Br (**30a**), R=H, An=SCN (**31a**), R=4-Me, An=SCN (**31b**), R=3-NO₂, An=SCN (**31v**), R=H (**32a, 33a**); 4-Me (**32b, 33b**), 4-MeO (**32v**), 2-Me (**33v**), 3-Me (**33g**).

Дослідження антибактеріальної активності 1-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-бутоксиди-2-арилетанів (**29-31**) підтвердило, що вони виявляють вибірково активність стосовно випробуваних

штамів мікроорганізмів (табл. 5). Серед них найвищою активністю і широтою спектра вирізняється сполука (**31v**), що містить нітрогрупу в метоположенні бензольного ядра [29].

Таблиця 5. Протимікробна та протигрибкова дія 1-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-бутоксиди-2-арилетанів, (2-тіоціанато-3-арилпропоксиметил)оксиранів та 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетокси)етоксиметил]оксиранів (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів					
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
29a	н/а	500,0	н/а	500,0	500,0	250,0
30a	н/а	500,0	н/а	500,0	500,0	250,0
31a	500,0	500,0	500,0	250,0	125,0	125,0
31b	н/а	500,0	500,0	250,0	250,0	125,0
31v	125,0	250,0	125,0	250,0	125,0	62,5
32a	н/а	250,0	–	250,0	125,0	125,0
32b	н/а	62,5	–	125,0	62,5	62,5
32v	н/а	250,0	–	250,0	250,0	125,0
33a	12,5	6,3	3,2	6,3	–	–
33b	12,5	12,5	6,3	12,5	–	–
33v	25,0	12,5	6,3	12,5	–	–
33g	6,3	12,5	12,5	25,0	–	–

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 стафілокока. Синтезовані тіоціанатні похідні алілгліцидилового етеру (**32a-v**) (табл. 5) мають невисоку активність стосовно досліджених тест-об'єктів. Порівняння їх антимікробних властивостей з такими для хлоро-, бромо- і ізотіоціанатпропенів показує, що заміна цих груп на гліцидильний фрагмент приводить до втрати активності [30]. У свою чергу, 2-

[2-(1-тіоціанато-2-арилетокси)етоксиметил]оксирані мають виражену антимікробну активність стосовно штамів стафілококів, аеробних бацил, кишкових паличок і псевдомонад (табл. 5) [31].

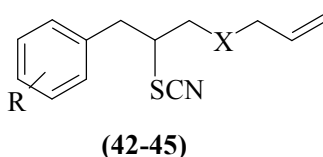
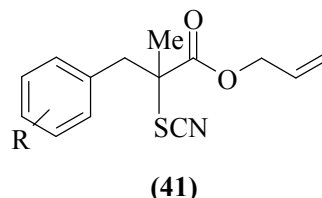
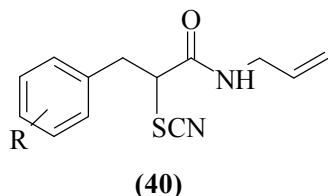
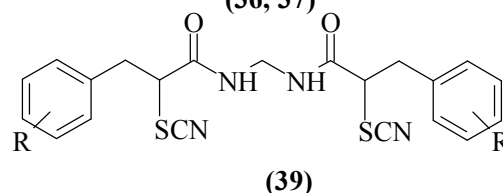
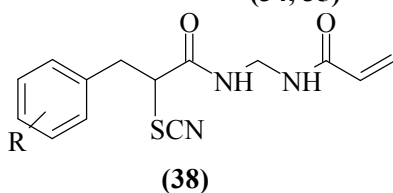
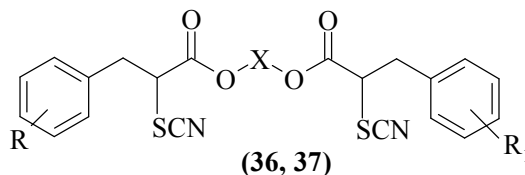
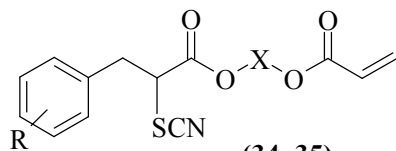
Тіоціанати на основі біненасичених сполук з ізольованими кратними зв'язками

Подальші дослідження були спрямовані на пошук речовин з ефективними антимікробними властивостями серед функціалізованих похідних алкенів, що містять у своєму складі два ізольовані кратні зв'язки. Як модельні сполуки були обрані діакрилати гліколів, N,N-метиленбісакриламід, алілметакрилат, N-алілакриламід, діаліловий етер, діалілсульфід та діалілові естери фталевої та ізопфалевої кислот. На їх основі одержані відповідні продукти тіоціанатоарилування за участю як одного, так і, в окремих ви-

падках, двох кратних зв'язків – 1-(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)-4-акрилоілоксибутани (**34**) [32], 1-(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)етокси-2-акрилоілоксиетани (**35**) [33], 1,4-біс(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)бутани (**36**), 1-[2-(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)етокси]-2-(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)етани (**37**) [34], [3-арил-2-тіоціанато-пропіоніламіно)метил]-2-акриламід (**38**), N,N-метиленбіс(2-тіоці-

анато-3-арилпропіонаміди) (**39**) [35], N-аліл-3-арил-2-тіоціанатопропіонаміди (**40**) [36], алілові естери 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот (**41**) [37], 2-тіоціанато-3-арил-1-алілокси(тіо)пропани (**42, 43**) [38] та аліл[(2-тіоціанато-3-арил)пропіл](ізо)фталати (**44, 45**) [39].

Як видно з таблиць 6, 7 більшість синтезованих сполук проявляє невисоку антимікробну активність.



X = (CH₂)₄ (**34, 36**), (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**35, 37**); R = H (**34a, 35a**), 4-Me (**34b, 35b**), 4-NO₂ (**34g**), 4-CH₃O (**34v, 35v**), 2-Me (**35g**), 3-Me (**35d**), R = H, R₁ = H (**36a, 37a**); R = H, R₁ = 4-Me (**36b, 37b**); R = 4-Me, R₁ = 4-Me (**36v, 37v**).

R = H (**38a, 39a, 40a, 41a, 42a, 43a, 44a, 45a**), 2-Me (**38b, 39b, 44g, 45g**), 3-Me (**38v, 39v, 44d, 45d**), 4-Me (**38g, 39g, 40b, 41b, 42b, 43b, 44b, 45b**), 4-MeO (**38d, 39d, 40v, 41v, 44v, 45v**), 4-NO₂ (**38e, 39e**), 2,5Cl₂ (**38e, 39e**), 4-Br (**41g**)

Таблиця 6. Протимікробна дія моно- та бісадуктів тіоціанатоарилування біненасичених сполук з ізольованими кратними зв'язками (мінімальна бактеріостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
1	2	3	4	5
34a	125,0	250,0	н/а	–
34b	125,0	250,0	н/а	–
34v	62,5	250,0	н/а	–
35a	125,0	250,0	н/а	–
35b	62,5	250,0	н/а	–
35v	125,0	250,0	н/а	–
36a	500,0	н/а	н/а	500,0
36b	62,5	500,0	31,5	500,0
36v	250,0	250,0	62,5	н/а
37a	500,0	62,5	500,0	н/а
37b	250,0	125,0	500,0	н/а

Продовження табл. 6

1	2	3	4	5
37в	500,0	250,0	250,0	500,0
40а	31,2	–	31,2	62,5
40б	15,6	–	15,6	15,6
40в	62,5	–	31,2	31,2
41а	н/а	н/а	200,0	12,5
41б	н/а	н/а	н/а	6,2
41в	50,0	25,0	50,0	25,0
41г	12,5	3,1	100,0	12,5
41д	500,0	12,5	25,0	12,5
42а	100,0	12,5	25,0	25,0
42б	100,0	50,0	100,0	200,0
43а	25,0	12,5	25,0	100,0
43б	25,0	100,0	25,0	100,0

Таблиця 7. Протимікробна та протигрибкова дія [3-арил-2-тіоціанато-пропіонаміно)метил]-2-акриламідів, N,N-метиленбіс(2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів) та аліл[(2-тіоціанато-3-арил)пропіл](ізо)фталатів (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів						
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
38а	62,5	н/а	н/а	500	н/а	250	250
38г	500	н/а	н/а	н/а	н/а	500	500
38д	62,5	500	н/а	н/а	н/а	250	500
39а	125	н/а	н/а	500	н/а	500	250
39б	125	н/а	н/а	н/а	н/а	500	н/а
39в	500	н/а	н/а	н/а	н/а	500	н/а
39г	250	н/а	н/а	н/а	н/а	500	250
39д	62,5	н/а	н/а	н/а	н/а	500	250
39е	15,6	250	125	250	н/а	н/а	н/а
39є	15,6	500	н/а	н/а	н/а	н/а	62,5
44а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
44б	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
44в	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
44г	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
44д	250,0	500,0	н/а	н/а	н/а	500,0	500,0
45а	500,0	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
45б	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
45в	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
45г	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	500,0	500,0
45д	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	500,0	500,0

Порівняння антимікробної активності синтезованих моноадуктів тіоціанатоарилування діакрилатів гліколів [40, 41] з біологічною активністю 1-тіоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетанів дозволяє стверджувати, що введення в молекулу останніх додаткового фрагмента акрилової кислоти приводить до її зниження. Модифікація цього фрагмента фенільним радикалом і тіоціанатною групою не приводить до посилення антимікробних властивостей (сполуки **36**, **37**).

Моно- і бістіоціанатні похідні N,N-метиленбісакриламідів також характеризуються незначною антимікробною активністю (табл. 7). Винятки

складають сполуки **39е** і **39є**, що містять в ароматичному ядрі атоми хлору в 2,5-положеннях і нітрогрупу в пара-положенні, які проявляють досить високу антистафілококову активність. 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 [42]. Натомість, комбінація 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідного і 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонового фрагмента з алільним дозволяє одержувати структури з більш вираженою анти-

мікробною дією (сполуки **40**, **41**), ніж у випадку акриламідного чи двох 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідних [43].

Порівняння результатів дослідження антимікробних властивостей 2-тіоціанато-3-арил-1-алілокси(тіо)пропанів (**42**, **43**) [44] і аліл[(2-тіоціанато-3-арил)пропіл](ізо)фталатів (**44**, **45**) [45] показує, що останні, на відміну від перших, не виявляють антибактеріальної активності до вивчених штамів мікроорганізмів. Даний факт дозволяє зробити висновок, що ускладнення фрагмента, який розділяє дві алільні групи біненасичених сполук, не приводить до посилення

антимікробних властивостей їх тіоціанатних похідних.

Висновок. Таким чином, на основі реакції аніонарилювання ненасичених сполук нами розроблені ефективні одностадійні методики синтезу поліфункціональних похідних алкенів, серед яких виявлені речовини з ефективними антимікробними властивостями як селективного, так і широкого спектра дії, що можуть бути основами для створення нових антимікробних препаратів. Встановлено зв'язок між структурою синтезованих сполук та ступенем прояву антимікробної активності.

Література

1. Домбровский А. В. Развитие и синтетическое использование реакции Меервейна / А. В. Домбровский // Успехи химии. – 1984. – Т. 53, Вып. 10. – С. 1625–1645.
2. Реакции ароматических солей диазония с непредельными соединениями в присутствии нуклеофилов / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак [и др.] // Успехи химии. – 1994. – Т. 63. – С. 269–279.
3. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, Вип. 3 (23). – С. 16–32.
4. Reactions of aromatic diazonium salts with nucleophiles in the presence of unsaturated compounds / B. D. Grishchuk, P. M. Gorbovy, V. S. Baranovsky, M. I. Ganushchak // Second Conference on multicomponent reactions, combinatorial and related chemistry, MCR 2003 : Abstract book. – Genova, 2003. – P. 133.
5. Grishchuk B. D. The Anionarylation Reaction as General Method of Functionalization of Unsaturated Compounds / B. D. Grishchuk, V. S. Baranovsky // Chemistry of compounds with multiple carbon-carbon bonds : International Conference on Organic Chemistry : Abstracts. – Saint-Petersburg, Russia, 2008. – P. 57.
6. Синтез біологічно активних похідних ненасичених сполук реакцією аніонарилювання / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський [та ін.] // Наукові записки Тернопільського державного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 2002. – Вип. 6. – С. 3–13.
7. Pataj S. The chemistry of functional groups: The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives / S. Pataj. – New York: Wiley-Interscience, 1977. – Pt. 2. – P. 819–886.
8. Walker N. J. The glucosinolate of land cress (*Coronopus didymus*) and its enzymic degradation products as precursors of off-flavor in milk – a review / N. J. Walker, I. K. Gray // J. Agricultural and Food Chem. – 1970. – V. 18. – P. 346–352.
9. Schluëter M. Abnormale enzymatische Spaltung von 4-Methylthiobutylglucosinolat in Frischpflanzen von *Eruca sativa* / M. Schluëter, R. Gmelin // Phytochemistry. – 1972. – V. 11. – P. 3427–3431.
10. Luëthy J. Thiocyanate formation from glucosinolates: a study of the autolysis of allylglucosinolate in *Thlaspi arvense* L. seed flour extracts / J. Luëthy, M. H. Benn // Canadian Journal of Biochemistry. – 1977. – V. 55. – P. 1028–1031.
11. Гришук Б. Д. Тиоцианатоарилювання ефіров акрилової і метакрилової кислот / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак // Журнал общей химии. – 1989. – Т. 59, Вып. 5. – С. 1969–1972.
12. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато-1-алкоксикарбонил-2-арилэтанов / П. М. Горбовой, В. Н. Нивалов, Н. Г. Проданчук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – Т. 24, №2. – С. 139, 140.
13. Барановський В. С. Тіоціанатоарилювання функціоналізованих естерів метакрилової кислоти / В. С. Барановський, Р. В. Симчак, Б. Д. Гришук // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 2006. – Вип. 10. – С. 7–10.
14. Тиоцианатоарилювання хлористого винила і хлористого винилидена / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Е. Я. Кудрик, Н. И. Ганущак // Журнал общей химии. – 1991. – Т. 61, Вып. 11. – С. 2583–2588.
15. Тиоцианато-, бром- і хлорарилювання трихлоретилену / Б. Д. Гришук, Е. Я. Кудрик, П. М. Горбовой [и др.] // Журнал общей химии. – 1994. – Т. 64, Вып. 8. – С. 1294–1297.
16. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато-1-хлор- и 1-тиоцианато-1,1-дихлор-2-арилэтанов / Б. Д. Гришук, Н. Г. Проданчук, В. Г. Синченко [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – Т. 25, № 12. – С. 47, 48.
17. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато(бром, хлор)-1,1,2-трихлор-2-арилэтанов / Б. Д. Гришук, В. Г. Синченко, П. М. Горбовой [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1995. – Т. 29, № 6. – С. 33–36.
18. Тиоцианато- і хлорарилювання хлористого і бромистого аллилов / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак [и др.] // Журнал общей химии. – 1993. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 1655–1658.
19. Тиоцианатоарилювання аллильних соединений / Н. Д. Обушак, Н. И. Ганущак, В. В. Карпак [и др.] //

- Журнал общей химии. – 1993. – Т. 63. – Вып. 8. – С. 1823–1827.
20. Реакции тетрафтороборатов арендиазония с иодистым аллилом в присутствии роданида / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, П. М. Горбовой [и др.] // Журнал общей химии. – 1999. – Т. 69. – Вып. 6. – С. 995–998.
21. Горбовой П. М. Реакции тетрафтороборатов арилдиазония с 2-метил-3-хлорпропеном в присутствии хлорида (бромид, роданида) калия / П. М. Горбовой, Г. Н. Тулайдан, Б. Д. Грищук // Журнал общей химии. – 2008. – Т. 78. – Вып. 1. – С. 140–143.
22. Синтез та антимікробна активність продуктів хлоро-, бром- та тиоціанатоарилування галогеновмісних алільних сполук / Б. Д. Грищук, Г. М. Тулайдан, В. С. Барановський [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, Вып. 4 (24). – С. 16–32.
23. Синтез и противомикробные свойства тиоцианато-, изотиоцианато- и галогенпроизводных 1-арилпропанов / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовой, В. Г. Сенченко [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1994. – Т. 28, № 9. – С. 39–41.
24. Синтез, противогрибковые и противобактериальные свойства 2-тиоцианато-1-арил-3-иодпропанов / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовой, Г. Я. Загричук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Вып. 8. – С. 16–17.
25. Синтез и противомикробные свойства 2-хлор(бром, тиоцианато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропанов / П. М. Горбовой, Г. Н. Тулайдан, Б. Д. Грищук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал – 2008. – Т. 42, № 9. – С. 25–27.
26. Реакции тетрафтороборатов арилдиазония с винилбутиловым эфиром в присутствии хлоридов, бромидов, роданидов щелочных металлов и аммония / Б. Д. Грищук, Е. Я. Кудрик, П. М. Горбовой [и др.] // Журнал общей химии. – 1996. – Т. 66. – Вып. 4. – С. 639–642.
27. Грищук Б. Д. Взаимодействие тетрафтороборатов арендиазония с аллилглицидиловым эфиром в присутствии роданид-иона / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, П. М. Горбовой // Журнал общей химии. – 1999. – Т. 69. – Вып. 6. – С. 999–1001.
28. Взаимодействие тетрафтороборатов арендиазония с винилоксиэтиловым эфиром глицидола в присутствии тиоцианато-группы / П. М. Горбовой, Г. Я. Загричук, В. С. Барановський [и др.] // Журнал общей химии. – 2000. – Т. 70, Вып. 11. – С. 1872–1875.
29. Синтез и противомикробные свойства 1-хлор(бром, тиоцианато)-1-бутокси-2-арилэтанов / Б. Д. Грищук, Л. И. Власик, А. В. Блиндер [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1996. – Т. 30, № 10. – С. 25–27.
30. Синтез, антибактериальные и антигрибковые свойства (2-тиоцианато-3-арилпропоксиметил)оксиранов / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, Л. И. Власик [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Т. 33, – Вып. 1. – С. 22–23.
31. Синтез (2-тиоцианато-3-арилпропоксиметил)оксиранів та дослідження їх антимікробних властивостей / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовий, Г. Я. Загричук [та ін.] // Наукові записки ТДПУ. Серія:Хімія. – 1998. – Вып. 2. – С. 16–20.
32. Реакции тетрафтороборатов арилдиазония с 1,4-бис(акрилоилокси)бутаном в присутствии роданид-аниона / П. М. Горбовой, В. С. Барановский, Я. П. Ковальский [и др.] // Журнал общей химии. – 2002. – Т. 72, Вып. 8. – С. 1311–1314.
33. Тиоцианатоарилрование диакрилата диэтиленгликоля / Б. Д. Грищук, В. С. Барановский, П. М. Горбовой [и др.] // Журнал общей химии. – 2002. – Т. 72, Вып. 9. – С. 1497–1500.
34. Грищук Б. Д. Синтез продуктів змішаного аніонарилування діакрилатів гліколів / Б. Д. Грищук, В. С. Барановський, П. М. Горбовий // Наукові записки Тернопільського державного педагогічного університету [Серія: Хімія]. – 2004. – Вып. 8. – С. 19–23.
35. Взаимодействие тетрафтороборатов арилдиазония с N,N-метиленисакриламидом в присутствии тиоцианат-аниона / Б. Д. Грищук, В. С. Барановский, П. М. Горбовой [и др.] // Журнал общей химии. – 2003. – Т. 73, Вып. 6. – С. 1011–1014.
36. Грищук Б. Д. Реакции арилдиазоний тетрафтороборатов с N-аллилакриламидом в присутствии роданид аниона / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, П. М. Горбовой // Журнал общей химии – 1999. – Т. 69, Вып. 2. – С. 283–285.
37. Взаимодействие тетрафтороборатов арилдиазония с аллилметакрилатом в присутствии роданид-аниона / Б. Д. Грищук, В. С. Барановский, Г. Н. Тулайдан [и др.] // Журнал общей химии. – 2006. – Т. 76, Вып. 6. – С. 978–980.
38. Грищук Б. Д. Взаимодействие тетрафтороборатов арендиазония с диаллиловым эфиром в присутствии тиоцианато-нуклеофила / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, П. М. Горбовой // Журнал общей химии. – 2000. – Т. 70 – Вып. 5. – С. 809–814.
39. Тиоцианатоарилрование диаллиловых эфиров фталевой и изофталевой кислот / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовой, В. С. Барановский [и др.] // Журнал общей химии. – 2003. – Т. 73, Вып. 8. – С. 1342–1345.
40. Синтез и противомикробные свойства 4-(2-тиоцианато-3-арилпропионилокси)бутиловых эфиров акриловой кислоты / Б. Д. Грищук, С. И. Климнюк, В. С. Барановский [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 7. – С. 26, 27.
41. Синтез и противомикробные свойства 2-[2-(2-тиоцианато-3-арилпропионилокси)этокси]этиловых эфиров акриловой кислоты / Б. Д. Грищук, С. И. Климнюк, В. С. Барановский [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 9. – С. 33, 34.
42. Синтез и антимикробная активность [3-арил-2-тиоцианато-пропиониламино)метил]-2-акриламидов и N,N-метиленис(2-тиоцианато-3-арилпропионамидов) / Б. Д. Грищук, Л. И. Власик, В. С. Барановский [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, Вып. 2. – С. 30–32.
43. Синтез и антимикробные свойства N-аллил-3-арил-2-тиоцианатопропионамидов / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, С. И. Климнюк [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Т. 33, Вып. 3. – С. 30, 31.

44. Синтез 2-тіоціанато-1-арил-3-алілокси(тіо)-пропанів та дослідження їх антимікробних властивостей / Б. Д. Грищук, С. І. Климнюк, М. П. Кравченко [та ін.] // Наукові записки Тернопільського державного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 1999. – Вип. 3. – С. 3–7.

45. Синтез и антимикробные свойства моноаддуктов тиоцианатоарилрования диаллиловых эфиров фталевой и изофталевой кислот / П. М. Горбовой, В. С. Барановский, Б. Д. Грищук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, Вып. 3. – С. 20–22.

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ – ПРОДУКТОВ АНИОНАРИЛИРОВАНИЯ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Б. Д. Грищук, В. С. Барановский, С. И. Климнюк¹

Тернопольский национальный педагогический университет имени В. Гнатюка

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: систематизированы данные по перспективным направлениям синтеза функционализированных производных алкенов реакцией анионарилирования и представлены результаты исследования их антимикробных свойств. Установлена связь «структура – активность» и указаны направления поиска веществ, как субстанций для создания эффективных антимикробных препаратов.

Ключевые слова: анионарилирование, функционализированные производные непредельных соединений, антибактериальные и антигрибковые свойства.

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES – THE PRODUCTS OF ANIONARYLATION OF UNSATURATED COMPOUNDS

B. D. Hryshchuk, V. S. Baranovskiy, S. I. Klymniuk¹

Ternopil National Pedagogical University by V. Hnatiuk

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the data on promising areas of synthesis of functionalized derivatives of alkenes by anionarylation reaction were developed and the results of studies of their antimicrobial properties were presented. The connection between the “structure - activity” was defined and the direction of finding compounds as substances for the establishment of effective antimicrobial agents were indicated.

Key words: anionarylation, functionalized derivatives of unsaturated compounds, antibacterial and antifungal properties.