

УДК 547.722.6:54.057

СИНТЕЗ НЕСИМЕТРИЧНИХ ТІОСЕЧОВИН ТА СЕЧОВИН НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 3-АМІНОБЕНЗО[*b*]ФУРАН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇХ АНТИМІКРОБНА ДІЯ

О.В.Ільченко, О.В.Заремба, А.А.Шеряков*, С.М.Коваленко, В.П.Черних, В.Ю.Євсюкова**

Національний фармацевтичний університет,

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

* Республіканське унітарне підприємство “Центр експертиз і досліджень у охороні здоров’я”, Мінськ

** Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України, Харків

Ключові слова: етил 3-ізотіоціанато-1-бензо[*b*]фуран-2-карбоксилат;

N^1 -(2-карбетокси-бензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -заміщені тіосечовини;

N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -заміщені сечовини

Розроблено метод синтезу нових сполук — несиметричних тіосечовин та сечовин на основі похідних 3-амінобензо[*b*]фуран-2-карбонової кислоти. Структуру одержаних сполук доведено спектральними методами. За результатами мікробіологічних досліджень знайдені речовини, які проявляють антимікробну активність.

THE SYNTHESIS OF UNSYMMETRICAL THIOUREAS AND UREAS BASED ON THE DERIVATIVES OF 3-AMINOBENZO[*b*]FURAN CARBOXYLIC ACID AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Ye. V. Ilchenko, O. V. Zarembo, A. A. Sheryakov, S. N. Kovalenko, V. P. Chernykh, V. Yu. Evsyukova

The method of synthesis of new compounds — unsymmetrical of thioureas and ureas based on the derivatives of 3-aminobenzo[*b*]furan carboxylic acid has been developed. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by the spectral methods. According to the results of the microbiological research the substances with the antimicrobial activity have been revealed.

СИНТЕЗ НЕСИМЕТРИЧНЫХ ТИОМОЧЕВИН И МОЧЕВИН НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНОБЕНЗО[*b*]ФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

Е.В.Ильченко, О.В.Заремба, А.А.Шеряков, С.Н.Коваленко, В.П.Черных, В.Ю.Евсюкова

Разработан метод синтеза новых соединений — несимметричных тиомочевин и мочеви́н на основе производных 3-аминобензо[*b*]фуран-2-карбонової кислоти. Структура полученных соединений доказана спектральными методами. По результатам микробиологических исследований выявлены вещества, проявляющие антимікробную активність.

Заміщені бензофурани представляють значний інтерес для пошуку фармакологічно активних речовин. Серед похідних бензофурану відомі сполуки, які проявляють протизапальну, антиаритмічну [1], гемостатичну, антибактеріальну [2], протигрибкову [3], протівірусну, протипухлинну та антиоксидантну [4] активність. Нашу увагу привернули сполуки, що поєднують у своїй структурі бензофурановий цикл з відомими біогенними фрагментами — залишками тіосечовини або сечовини. На сьогодні в літературі є лише одне повідомлення щодо синтезу несиметричних N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -заміщених тіосечовин, які одержували взаємодією арилізотіоціанатів з 3-аміно-1-бензо[*b*]фуран-2-карбоксамідом при кімнатній температурі в оцтовій кислоті [5]. До недоліків даного методу слід віднести незначний вихід продуктів (52-65%) та можливість одержання сполук лише з арильними замісниками.

З метою розширення ряду похідних бензофурану нами запропонований більш ефективний метод синтезу сполук ряду N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -заміщених тіосечовин (3а-г). Даний спосіб полягає у взаємодії етил 3-ізотіоціанатобензо[*b*]фуран-2-карбоксилату (1) з різноманітними первинними і вторинними амінами (2а-г). Він надає можливість значно розширити ряд сполук, зменшити кількість стадій одержання ізоціанатів та підвищити вихід кінцевих продуктів (77-92%). Реакцію проводили при нагріванні еквімолярних кількостей реагентів у пропанолі-2 (схема 1). Контроль утворення продуктів реакції здійснювали методом ТШХ.

Для синтезу N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -заміщених сечовин (6а-е) використовували взаємодію 3-аміно-1-бензофуран-2-етилкарбоксилату (4) з відповідними ізоціанатами (5а-е) при нагріванні в піридині (схема 2). Контроль

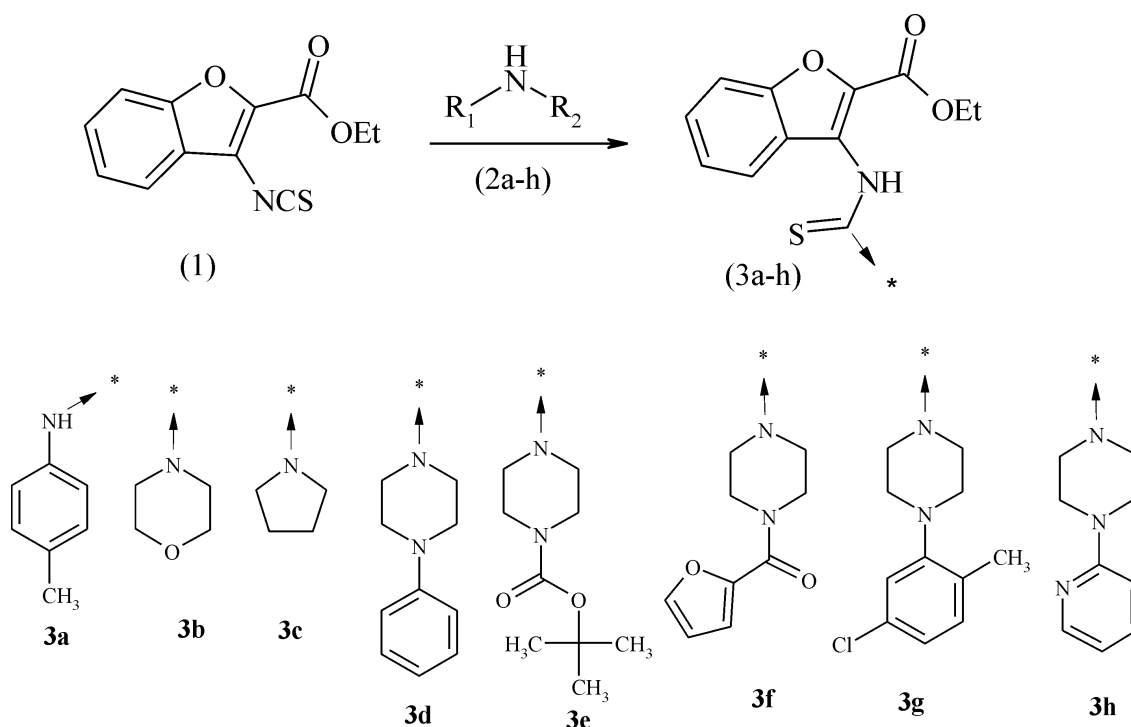


Схема 1

утворення продукту реакції проводили методом ТШХ. Для виділення кінцевих N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -заміщених сечовин реакційну масу розбавляли водою і додавали HCl (до pH = 4).

У випадку використання арилізоціанатів проводили додаткову очистку цільових продуктів від домішок симетричних N,N' -діарилсечовин.

У 1H ЯМР-спектрах сполук (3a-h) спостерігається набір сигналів протонів ABCD-системи бензофуранового ядра у вигляді двох дублетних сигналів протонів H-4 (7,65-7,75 м.д.) і H-7 (7,62-7,70 м.д.) і двох триплетних сигналів протонів H-5 (7,48-7,55 м.д.) і H-6 (7,30-7,35 м.д.). Сигнали інших протонів ароматичного замісника розташовані в області 6,62-7,52 м.д. Також спостерігається характерний сигнал протону NH тіосечовини при 8,90 м.д. У сполуки 3a NH-протони тіосечовини проявляються у вигляді двох синглетів при 9,50 і 10,12 м.д.

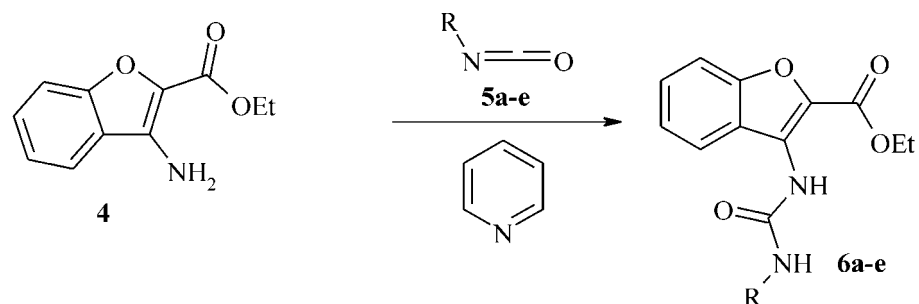
У 1H ЯМР-спектрах сполук (6a-e) спостерігаються два дублетних сигнали протонів H-4 (7,51-

8,04 м.д.) і H-7 (8,04-8,30 м.д.) і два триплетних сигнали протонів H-5 (7,50-7,65 м.д.) і H-6 (7,25-7,55 м.д.). Протони NH фрагменту сечовини знаходяться в області слабких полів і проявляються у вигляді двох синглетів у випадку арилсечовин і у вигляді синглету і дублету у випадку алкілсечовин.

Біологічна активність

З метою пошуку біологічно активних речовин у ряду N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -заміщених тіосечовин та сечовин було проведено вивчення антимікробної та фунгіцидної дії синтезованих сполук.

У ході досліджень встановлено, що сполуки 3a та 3c виявляють бактерицидну дію в концентрації 31,25 мкг/мл по відношенню до *Pseudomonas aeruginosa*. Для сполуки 3a бактериостатична концентрація по відношенню до *P. aeruginosa* складає 31,25 мкг/мл, бактерицидна — 62,5 мкг/мл. Аналогічна активність спостерігається для сполуки 3a у відношенні *Proteus vulgaris*. Для сполуки 3c бактерицидна концентрація 31,25 мкг/мл спосте-



R = CH₃ (5a), CH(CH₃)₂ (5b), CH(CH₃)(C₂H₅) (5c), 2-ClPh (5d), 2,5-диFPh (5e)

Схема 2

рігається по відношенню до *P. aeruginosa*. Проведений скринінг показав, що для інших синтезованих сполук антимікробна активність по відношенню до грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів знаходиться в межах 62,5-125,0 мкг/мл.

Експериментальна частина

Температури плавлення синтезованих сполук отримані на приборі фірми "Buchi" (Швейцарія) модель В-520. ¹Н ЯМР спектри записані на спектрометрі фірми "Varian WXR-400" (200 МГц) в DMSO-D₆ (внутрішній стандарт ТМС). ІЧ-спектри зняті на спектрометрі Bruker Tensor-27 у таблетках КВг. УФ-спектри отримані на спектрометрі Spectord М-40 у пропанолі-2. Хід реакцій контролювали методом ТШХ з використанням пластин Sorbfil UV254 (5 см x 15 см). В якості елюенту використовували суміш розчинників етилацетат — толуол у співвідношенні 1:2.

Етил 3-ізотіоціанатобензо[*b*]фуран-2-карбоксилат (1). До розчину 12,54 г (0,11 Моль) тіофосгену в 50 мл діоксану додавали по краплях розчин 20,5 (0,1 Моль) етил 3-амінобензо[*b*]фуран-2-карбоксилату в 50 мл діоксану при інтенсивному перемішуванні так, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 25°C. Перемішування продовжували протягом 2 години. Далі до реакційної суміші додавали розчин 41,4 г (0,3 Моль) К₂СО₃ у 100 мл води і продовжували перемішування ще 30 хв. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою, перекристалізували із пропанолу-2. Вихід — 89%. Т.пл. — 88°C.

Загальна методика синтезу N¹-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N²-замішених тіосечовин (3а-г). В 15-20 мл пропанолу-2 розчиняли 0,3 г (0,0014 Моль) етил 3-ізотіоціанатобензо[*b*]фуран-2-карбоксилату (1), додавали 0,0016 Моль відповідного аміну (2а-г). Витримували суміш при 60-70°C протягом 1 години. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали пропанолом-2 і кристалізували із суміші пропанол-2 — вода.

N¹-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N²-*n*-толілтіосечовина (3а). Вихід — 85%. Т.пл. — 153-54°C. ¹Н ЯМР, δ, м.д.: 7,75 (д, 1Н, Н-4), 7,50 (т, 1Н, Н-5), 7,35 (т, 1Н, Н-6), 7,65 (д, 1Н, Н-7), 9,50, 10,12 (с, 1Н, NH), 7,15 (д, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 2,28 (с, 3Н, СН₃), 1,30 (т, 3Н, ОСН₂СН₃), 4,31 (кв, 2Н, ОСН₂СН₃). ІЧ, ν, см⁻¹: 3231, 3030, 1732, 1604, 1553, 1522, 1447, 1413. УФ, ν, см⁻¹ (ε 10⁻³, L · моль⁻¹ · см⁻¹): 43660 (54,9), 37500 (54,5), 34380 (55,8). Знайдено, %: N — 6,98; S — 9,03. C₁₉H₁₈N₂O₃S. Обчислено, %: N — 7,00; S — 9,05.

N¹-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N²-морфолінотіосечовина (3б). Вихід — 82%, Т.пл. — 148-50°C. ¹Н ЯМР, δ, м.д.: 7,68 (д, 1Н, Н-4), 7,50 (т, 1Н, Н-5), 7,30 (т, 1Н, Н-6), 7,62 (д, 1Н, Н-7), 9,30 (с, 1Н, NH), 1,30 (т, 3Н, ОСН₂СН₃), 4,30 (кв, 2Н, ОСН₂СН₃), 3,65 (м, 4Н, NСН₂, NСН₂), 3,93 (м, 4Н, NСН₂, NСН₂). ІЧ, ν, см⁻¹: 3365, 2961, 1687, 1608, 1509, 1451, 1406. УФ, ν, см⁻¹ (ε 10⁻³, L · моль⁻¹ · см⁻¹):

43400 (19,1), 39880 (22,5), 34260 (19,4). Знайдено, %: N — 8,35; S — 9,55. C₁₆H₁₈N₂O₄S. Обчислено, %: N — 8,38; S — 9,59.

N¹-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N²-піролатіосечовина (3с). Вихід — 79%, Т.пл. — 139°C. ¹Н ЯМР, δ, м.д.: 7,70 (д, 1Н, Н-4), 7,48 (т, 1Н, Н-5), 7,30 (т, 1Н, Н-6), 7,65 (д, 1Н, Н-7), 8,90 (с, 1Н, NH), 1,28 (т, 3Н, ОСН₂СН₃), 4,29 (кв, 2Н, ОСН₂СН₃), 1,98 (м, 4Н, СН₂СН₂), 3,65 (м, 4Н, NСН₂СН₂). ІЧ, ν, см⁻¹: 3292, 2972, 2877, 1695, 1619, 1518, 1406. УФ, ν, см⁻¹ (ε 10⁻³, L · моль⁻¹ · см⁻¹): 41940 (21,1), 34100 (16,2). Знайдено, %: N — 7,78; S — 10,08. C₁₆H₁₈N₂O₃S. Обчислено, %: N — 8,80; S — 10,07.

N¹-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N²-фенілпіперазінотіосечовина (3д). Вихід — 77%, Т.пл. — 168°C. ¹Н ЯМР, δ, м.д.: 7,65 (д, 1Н, Н-4), 7,50 (т, 1Н, Н-5), 7,35 (т, 1Н, Н-6), 7,65 (д, 1Н, Н-7), 9,38 (с, 1Н, NH), 6,80 (т, 1Н), 6,98 (д, 2Н), 7,25 (т, 2Н), 1,28 (т, 3Н, ОСН₂СН₃), 4,29 (кв, 2Н, ОСН₂СН₃), 3,29 (м, 4Н, NСН₂, NСН₂), 4,10 (м, 4Н, NСН₂, NСН₂). ІЧ, ν, см⁻¹: 3290, 2970, 1704, 1605, 1530, 1497, 1452, 1406. УФ, ν, см⁻¹ (ε 10⁻³, L · моль⁻¹ · см⁻¹): 39940 (66,3), 34340 (37,1). Знайдено, %: N — 10,24; S — 7,81. C₂₂H₂₃N₃O₃S. Обчислено, %: N — 10,26; S — 7,83.

N¹-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N²-піразіно-*N*-карб-трет-бутокситіосечовина (3е). Вихід — 88%, Т.пл. — 132°C. ¹Н ЯМР, δ, м.д.: 7,70 (д, 1Н, Н-4), 7,48 (т, 1Н, Н-5), 7,30 (т, 1Н, Н-6), 7,65 (д, 1Н, Н-7), 9,36 (с, 1Н, NH), 1,28 (т, 3Н, ОСН₂СН₃), 1,40 (с, 9Н, ОС(СН₃)₃), 3,42 (м, 4Н, NСН₂, NСН₂), 3,95 (м, 4Н, NСН₂, NСН₂), 4,30 (кв, 2Н, ОСН₂СН₃). ІЧ, ν, см⁻¹: 3485, 2976, 1682, 1614, 1504, 1425. УФ, ν, см⁻¹ (ε 10⁻³, L · моль⁻¹ · см⁻¹): 43440 (12,7), 39320 (14,6), 34320 (11,9). Знайдено, %: N — 9,66; S — 7,42. C₂₁H₂₇N₃O₅S. Обчислено, %: N — 9,69; S — 7,40.

N¹-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N²-(*N*-карбонілфурил-2-піперазінотіосечовина (3ф). Вихід — 83%, Т.пл. — 140°C. ¹Н ЯМР, δ, м.д.: 7,68 (д, 1Н, Н-4), 7,50 (т, 1Н, Н-5), 7,32 (т, 1Н, Н-6), 7,68 (д, 1Н, Н-7), 9,40 (с, 1Н, NH), 7,88 (д, 1Н), 7,08 (д, 1Н), 6,62 (т, 1Н), 1,29 (т, 3Н, ОСН₂СН₃), 4,29 (кв, 2Н, ОСН₂СН₃), 3,82 (м, 4Н, NСН₂, NСН₂), 4,10 (м, 4Н, NСН₂, NСН₂). ІЧ, ν, см⁻¹: 3315, 2984, 1668, 1621, 1480, 1429. УФ, ν, см⁻¹ (ε 10⁻³, L · моль⁻¹ · см⁻¹): 43060 (46,4), 39440 (59,2), 34740 (34,5). Знайдено, %: N — 9,82; S — 7,48. C₂₁H₂₁N₃O₅S. Обчислено, %: N — 9,83; S — 7,50.

N¹-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N²-5-хлор-2-метилфенілпіперазінотіосечовина (3г). Вихід — 92%, Т.пл. — 155-56°C. ¹Н ЯМР, δ, м.д.: 7,70 (д, 1Н, Н-4), 7,50 (т, 1Н, Н-5), 7,32 (т, 1Н, Н-6), 7,70 (д, 1Н, Н-7), 9,40 (с, 1Н, NH), 7,03 (с, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 7,02 (д, 1Н), 1,30 (т, 3Н, ОСН₂СН₃), 2,28 (с, 3Н, СН₃), 4,32 (кв, 2Н, ОСН₂СН₃), 2,98 (м, 4Н, NСН₂, NСН₂), 4,10 (м, 4Н, NСН₂, NСН₂). ІЧ, ν, см⁻¹: 3319, 2985, 1669, 1623, 1485, 1430. УФ, ν, см⁻¹ (ε 10⁻³, L · моль⁻¹ · см⁻¹): 46400 (41,6), 39920 (32,2), 34420 (21,7). Знайдено, %: N — 9,20; S —

6,97. $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S$. Обчислено, %: N — 9,18; S — 7,00.

N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -2-піридиніл)піперазінотіосечовина (3*h*). Вихід — 84%, Т.пл. — 135°C. 1H ЯМР, δ , м.д.: 7,68 (д, 1H, H-4), 7,55 (т, 1H, H-5), 7,30 (т, 1H, H-6), 7,68 (д, 1H, H-7), 9,38, (с, 1H, NH), 7,52 (т, 1H), 8,12 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,68 (т, 1H), 1,28 (т, 3H, OCH_2CH_3), 4,30 (кв, 2H, OCH_2CH_3), 3,65 (м, 4H, NCH_2 , NCH_2), 4,10 (м, 4H, NCH_2 , NCH_2). ІЧ, ν , cm^{-1} : 3228, 2985, 2843, 1703, 1603, 1529, 1485, 1439, 1405. УФ, ν , cm^{-1} , ($\epsilon \cdot 10^{-3}$, $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$): 39920 (90,3), 33940 (47,1). Знайдено, %: N — 13,64; S — 7,79. $C_{21}H_{22}N_4O_3S$. Обчислено, %: N — 13,65; S — 7,81.

Загальна методика синтезу N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -заміснених сечовин (ба-е). В 2 мл піридину розчиняли 0,3 г (0,0015 Моль) 3-аміно-1-бензофуран-2-етилкарбоксилату (4), додавали 0,0016 Моль відповідного ізоціанату (4а-е) і витримували суміш при 80-90°C протягом 2 годин. Реакційну масу розбавляли водою, додавали конц. HCl (до pH = 4). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і кристалізували із суміші пропанол-2 — вода.

N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -метилсечовина (ба). Вихід — 92%, Т.пл. — 242°C. 1H ЯМР, δ , м.д.: 7,55 (м, 2H, H-4, H-7), 7,30 (м, 2H, H-5, H-6), 8,62, (с, 1H, NH), 8,12 (д, 1H, NH), 1,35 (т, 3H, OCH_2CH_3), 4,36 (кв, 2H, OCH_2CH_3), 2,70 (с, 3H, NCH_3). ІЧ, ν , cm^{-1} : 3327, 2980, 2936, 1698, 1652, 1622, 1579, 1506, 1470, 1448, 1428. УФ, ν , cm^{-1} , ($\epsilon \cdot 10^{-3}$, $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$): 43860 (26,0), 33820 (24,1). Знайдено, %: N — 10,76. $C_{14}H_{16}N_2O_3$. Обчислено, %: N — 10,75.

N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -ізопропілсечовина (бб). Вихід — 89%, Т.пл. — 276°C. 1H ЯМР, δ , м.д.: 7,54 (д, 1H, H-4), 7,50 (д, 1H, H-7), 7,48 (т, 1H, H-6), 7,25 (т, 1H, H-5), 8,51, (с, 1H, NH), 8,30 (д, 1H, NH), 1,68 (т, 3H, OCH_2CH_3), 4,38 (кв, 2H, OCH_2CH_3), 1,28 (с, 6H, $N(CH_3)_2$). ІЧ, ν , cm^{-1} : 3318, 3092, 2974, 2936, 2876, 1702, 1647, 1617, 1566, 1502, 1449, 1423. УФ, ν , cm^{-1} , ($\epsilon \cdot 10^{-3}$, $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$): 43760 (13,9), 33780 (12,5). Знайдено, %: N — 9,72. $C_{16}H_{20}N_2O_3$. Обчислено, %: N — 9,75.

N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -сес-бутилсечовина (бс). Вихід — 79%, Т.пл. — 209°C. 1H ЯМР, δ , м.д.: 7,51 (м, 2H, H-4, H-7), 7,35 (т, 1H, H-6), 7,25 (т, 1H, H-5), 8,52, (с, 1H, NH), 8,13 (д,

1H, NH), 1,08 (т, 3H, OCH_2CH_3), 4,35 (кв, 2H, OCH_2CH_3), 0,89 (с, 3H, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 1,40 (м, 4H, NCH_2CH_3), 3,53 (м, 2H, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$). ІЧ, ν , cm^{-1} : 3309, 3095, 2966, 1699, 1649, 1621, 1566, 1503, 1449, 1427. УФ, ν , cm^{-1} , ($\epsilon \cdot 10^{-3}$, $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$): 43760 (10,2), 33780 (9,1). Знайдено, %: N — 9,26. $C_{17}H_{22}N_2O_3$. Обчислено, %: N — 9,24.

N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -2-хлорфенілсечовина (бд). Вихід — 85%, Т.пл. — 252°C. 1H ЯМР, δ , м.д.: 8,08 (д, 1H, H-4), 7,98 (д, 1H, H-7), 7,65 (т, 1H, H-6), 7,55 (т, 1H, H-5), 7,20:7,50 (м, 3H), 7,10 (т, 1H), 9,53 (с, 1H, NH), 9,30 (с, 1H, NH), 1,38 (т, 3H, OCH_2CH_3), 4,39 (кв, 2H, OCH_2CH_3). ІЧ, ν , cm^{-1} : 3312, 3098, 2969, 1699, 1657, 1623, 1588, 1555, 1475, 1443, 1424. УФ, ν , cm^{-1} , ($\epsilon \cdot 10^{-3}$, $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$): 42220 (11,8), 33780 (11,3). Знайдено, %: N — 7,85. $C_{19}H_{17}ClN_2O_3$. Обчислено, %: N — 7,84.

N^1 -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- N^2 -2,5-дифторфенілсечовина (бе). Вихід — 84%. Т.пл. — 256°C. 1H ЯМР, δ , м.д.: 8,04 (м, 2H, H-4, H-7), 7,53 (т, 1H, H-6), 7,51 (т, 1H, H-5), 7,33 (м, 2H), 6,88 (м, 1H), 9,89 (с, 1H, NH), 9,45 (с, 1H, NH), 1,18 (т, 3H, OCH_2CH_3), 4,20 (кв, 2H, OCH_2CH_3). ІЧ, ν , cm^{-1} : 3315, 3096, 2965, 1703, 1660, 1623, 1584, 1558, 1523, 1491, 1443, 1425. УФ, ν , cm^{-1} , ($\epsilon \cdot 10^{-3}$, $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$): 42100 (26,4), 33860 (25,7). Знайдено, %: N — 7,82. $C_{19}H_{16}F_2N_2O_3$. Обчислено, %: N — 7,85.

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали за методом двократних серійних розведень у рідкому та твердому поживному середовищах [6]. В якості розчинника сполук використовували ДМФА, для культивування мікроорганізмів використовували м'ясопептонний бульйон (серія 1 К.178, "Біолік", Харків), м'ясопептонний агар (серія 2 К.734, "Біолік", Харків), для вирощування грибів — агар Сабуро (серія 13, Росія). Мікробіологічною моделлю служив набір референс-штамів Музею мікроорганізмів Інституту мікробіології та імунології ім. І.І.Мечнікова АМН України: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus anthracoides* ATCC 1312, *Candida albicans* ATCC 885-653. Мікробне навантаження на 1 мл поживного середовища становило $5 \cdot 10^5$ КУО, для грибів роду *Candida* мікробне навантаження становило $2 \cdot 10^5$.

Література

1. А.с. 1681502 СССР / Т.И.Муханова, А.А.Столярчук, Г.И.Степанюк и др. (СССР) // РЖХим. — 1996. — 4031П.
2. Bilger C., Demersem P., Buisson J. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1987. — Vol. 22, №1. — P. 213-219.
3. Заявка 2-48524 Япония / Х.Найто, С.Китано, Й.Фукумото и др. // РЖХим. — 1991. — 4 О 20 П.
4. Пат. 5475092 США / V.J.Chari Ravi, V.S.Goldmakher, W.A.Blatter // РЖХим. — 1998. — 10 О 48 П.
5. Reddy B.S., Reddy A.P., Veeranagaiah V. // Ind. J. Chem. — 1988. — Vol. 27B, №12. — P. 1131-1133.
6. Ведьмина Е.А., Фурер Н.М. Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. — М.: Медицина, 1964. — Т. 4. — С. 602-605.

Надійшла до редакції 14.03.2007 р.