

В. М. Одинцова

Запорізький державний медичний університет

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. E-mail: zsmu@zsmu.zp.ua

Синтез, фізико-хімічні властивості, антимікробна та протигрибкова активність іліденопохідних 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідрозидів

Одним із основних етапів створення препарату є синтез перспективної субстанції. Поєднання в одній молекулі адамантану та 1,2,4-триазолу створює сприятливе підґрунтя для синтезу нових сполук із низькою токсичністю та вираженою фармакологічною активністю.

Метою роботи є синтез іліденопохідних 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідрозидів, вивчення їх фізико-хімічних властивостей, антимікробної та протигрибкової активності.

Результати та їх обговорення. При виконанні синтетичної частини роботи вибір альдегіду ґрунтувався на наявності різноманітних замісників в ароматичному або гетероциклічному ядрі. Тому були використані бензальдегід та його флуор-, бром-, гідрокси-, нітро-, метокси-, диметиламіно- та диметокси-заміщені. Із гетероциклічних альдегідів застосовували фуран-2-карбальдегід, 5-нітрофуран-2-карбальдегід, піридин-2-ілкарбальдегід та піридин-3-ілкарбальдегід. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР ¹Н-спектроскопії, а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС. У ході проведеного первинного скринінгового дослідження антимікробної активності синтезованих іліденопохідних 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідрозидів виявилось, що отримані сполуки виявляють помірну антимікробну та протигрибкову активність.

Експериментальна частина. Іліденопохідні 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідрозидів були отримані за реакцією нуклеофільного приєднання гідрозидного фрагменту по карбонілу альдегідної групи. Визначення антимікробної і протигрибкової активності проводили методом 2-кратних серійних розведень у рідких поживних середовищах. Як препарат порівняння антимікробної активності застосовували триметоприм.

Висновки. Синтезовані нові іліденопохідні 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідрозиди, будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР ¹Н-спектроскопії), а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС. Серед синтезованих речовин виявлені сполуки, які за рівнем антимікробної та протигрибкової дії наближаються, а в деяких випадках перевищують препарат порівняння триметоприм. Сполука 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-N'-(4-гідроксibenзиліден)ацетогідрозид виявилася активнішою до *E. coli* і *S. aureus* за препарат порівняння.

Ключові слова: 1,2,4-триазол; ІЧ-, ЯМР ¹Н-спектроскопія; хроматомас-спектри; ацетогідрозиди; антимікробна та протигрибкова активність

V. M. Odyntsova

The synthesis, physico-chemical properties, the antibacterial and antifungal activity of 2-[(5-(adamantane-1-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio]acetohydrazide ylidene derivatives

One of the main stages for creating a drug is the synthesis of a promising substance. The combination of adamantane and 1,2,4-triazole in one molecule provides the fertile ground for the synthesis of new compounds with low toxicity and a pronounced pharmacological activity.

Aim. To synthesize 2-[(5-(adamantane-1-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio]acetohydrazide ylidene derivatives, study their physico-chemical properties, the antimicrobial and antifungal activity.

Results and discussion. During the synthetic part of our work the aldehyde selection was based on the presence of various substituents in the aromatic or heterocyclic nuclei. Benzaldehyde and its fluorine-, bromine-, hydroxy-, nitro-, methoxy-, dimethylamino- and dimethoxy- substituents were used. Furan-2-carbaldehyde, 5-nitrofur-2-carbaldehyde, pyridine-2-ylcarbaldehyde and pyridine-3-ylcarbaldehyde were used among heterocyclic aldehydes. The structure of the synthesized compounds was confirmed by modern complex physico-chemical methods of analysis, elemental analysis, IR, NMR ¹H-spectroscopy, and their individuality was proven by HPLC-MS. In the course of the initial screening of the antimicrobial activity of the ylidene derivatives of 2-[(5-(adamantane-1-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio]acetohydrazide synthesized it was found that the compounds obtained revealed a moderate antimicrobial and antifungal activity.

Experimental part. Ylidene derivatives of 2-[(5-(adamantane-1-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio]acetohydrazide were obtained by the reaction of nucleophilic addition of the hydrazide fragment of the aldehyde group carbonyl. The antimicrobial and antifungal activities were determined by serial two-fold dilution in the liquid nutrient media. To compare the antimicrobial activity of the compounds studied trimethoprim was used as a reference drug.

Conclusions. New ylidene derivatives of 2-[(5-(adamantane-1-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio]acetohydrazide have been synthesized; their structure has been determined by modern physico-chemical methods of analysis (elemental analysis, IR- and NMR ¹H-spectroscopy), and their individuality has been confirmed by HPLC-MS. Among the compounds synthesized the substances with the antimicrobial and antifungal action that is similar or in some cases even exceed the action of the reference drug trimethoprim have been found. The compound 2-[(5-(adamantane-1-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio]-N'-(4-hydroxybenzylidene)acetohydrazide appeared to be more active than the reference drug in relation to *E. coli* and *S. aureus*.

Key words: 1,2,4-triazole; IR-, NMR ¹H-spectroscopy; chromatography mass spectra; acetohydrazides; antimicrobial and antifungal activity

В. Н. Одинцова

Синтез, физико-химические свойства, противомикробная и противогрибковая активность илиденпроизводных 2-[(5-(адамantan-1-ил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]ацетогидразидов

Одним из основных этапов создания препарата является синтез перспективной субстанции. Сочетание в одной молекуле адамантана и 1,2,4-триазола создаёт благоприятную почву для синтеза новых соединений с низкой токсичностью и выраженной фармакологической активностью.

Целью работы является синтез илиденпроизводных 2-[(5-(адамantan-1-ил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]ацетогидразидов, изучение их физико-химических свойств, противомикробной и противогрибковой активности.

Результаты и их обсуждение. При выполнении синтетической части работы выбор альдегида основывался на наличии различных заместителей в ароматическом или гетероциклическом ядрах. Были использованы бензальдегид и его флуор-, бром-, гидроксид-, нитро-, метокси-, диметиламино- и диметокси-замещенные. Из гетероциклических альдегидов применяли фуран-2-карбальдегид, 5-нитрофуран-2-карбальдегид, пиридин-2-илкарбальдегид и пиридин-3-илкарбальдегид. Строение синтезированных соединений подтверждено комплексным использованием современных физико-химических методов анализа: элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии, а их индивидуальность – методом ВЭЖХ-МС. В ходе проведенного первичного скринингового исследования противомикробной активности синтезированных илиденпроизводных 2-[(5-(адамantan-1-ил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]ацетогидразидов оказалось, что полученные соединения проявляют умеренную противомикробную и противогрибковую активность.

Экспериментальная часть. Илиденпроизводные 2-[(5-(адамantan-1-ил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]ацетогидразидов были получены реакцией нуклеофильного присоединения гидразидного фрагмента по атому карбонила альдегидной группы. Определение противомикробной и противогрибковой активности проводили методом 2-кратных серийных разведений в жидких питательных средах. Как препарат сравнения противомикробной активности соединений использовали триметоприм.

Выводы. Синтезованы новые илиденпроизводные 2-[(5-(адамantan-1-ил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]ацетогидразиды, строение которых установлено с помощью современных физико-химических методов анализа (элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H-спектроскопии), а их индивидуальность – методом ВЭЖХ-МС. Среди синтезированных веществ обнаружены соединения, которые по уровню противомикробного и противогрибкового действия приближаются, а в некоторых случаях превышают препарат сравнения триметоприм. Соединение 2-[(5-(адамantan-1-ил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]-N'-(4-гидроксифенил)ацетогидразид оказалось активнее по отношению к *E. coli* и *S. Aureus*, чем препарат сравнения.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол; ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопия; хромато-масс-спектры; ацетогидразиды; противомикробная и противогрибковая активность

Якісне медичне забезпечення населення потребує необхідного асортименту лікарських препаратів та створення нових оригінальних лікарських засобів. Одним із основних етапів створення препарату є синтез перспективної субстанції.

Система 1,2,4-триазолу є активним фармакофором, тому її введення у структуру нових синтезованих сполук приводить до появи різних видів активності [1-3], серед яких антимікробна та протигрибкова активність не стала виключенням [4-7]. Поєднання в одній молекулі адамантану та 1,2,4-триазолу створює сприятливе підґрунтя для синтезу нових сполук із низькою токсичністю та вираженою фармакологічною активністю [8-10]. Перспективними у цьому напрямку досліджень є іліденпохідні 2-[(5-(адамantan-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідразидів.

Метою цієї роботи є синтез іліденпохідних 2-[(5-(адамantan-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідразидів, вивчення їх фізико-хімічних властивостей, антимікробної та протигрибкової активності.

Іліденпохідні 2-[(5-(адамantan-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідразидів **3а-о** були отримані за реакцією нуклеофільного приєднання гідразидів **1** по карбонілу альдегідів **2а-о**.

Як відомо, така реакція каталізується кислотами, тому як розчинник була використана льодяна ацетатна кислота.

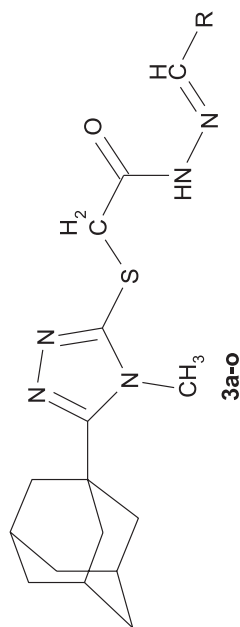
Вибір альдегиду ґрунтувався на наявності різноманітних замісників в ароматичному або гетероциклическому ядрі. Нами були використані бензальдегід та його флуор-, бром-, гідроксид-, нитро-, метокси-, диметиламіно- та диметоксизаміщені. З гетероциклических альдегідів застосовували фуран-2-карбальдегід, 5-нітрофуран-2-карбальдегід, піридин-2-ілкарбальдегід та піридин-3-ілкарбальдегід. Отримані сполуки **3b, 3f, 3h, 3j, 3l-о** були перекристалізовані з метанолу, **3а** – із н-бутанолу, **3с-е, 3g, 3i, 3k** – із ацетатної кислоти. Фізико-хімічні константи отриманих сполук наведені в табл. 1.

В якості вихідної речовини використовували 2-[(5-(адамantan-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідразид **1**, 0,1 моль якого розчиняли при нагріванні в льодяній ацетатній кислоті, потім додавали 0,1 моль відповідного альдегиду **2а-о**. Суміш залишали при кімнатній температурі на 12 годин, осад іліденпохідних **3а-о** відфільтровували. Схема синтезу представлена на рисунку.

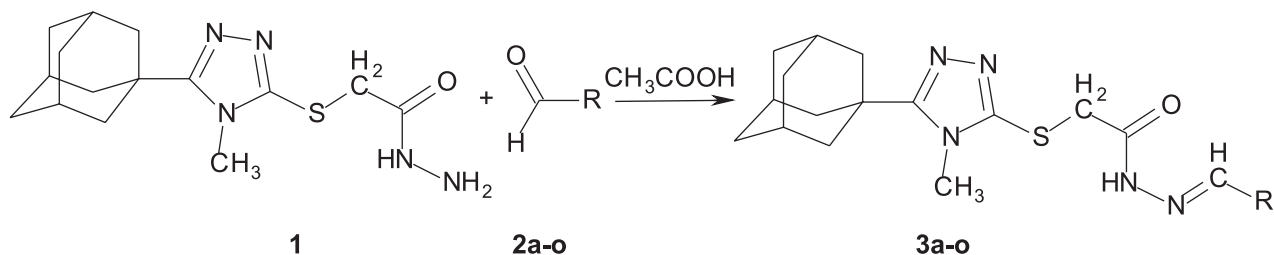
Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи 2-[(5-(адамantan-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-тіо]ацетогідразидів



| Сполука | R | Т пл., °С | Брутто формула | Вихід, % | ВЕРХ-МС, m/z, M+1 | Знайдено, % | | | | Вираховано, % | | | |
|-----------|---|-----------|---|----------|-------------------|-------------|------|-------|------|---------------|------|-------|------|
| | | | | | | C | H | N | S | C | H | N | S |
| 3a | C ₆ H ₅ | 184-186 | C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₅ S | 44,11 | 410 | 64,38 | 6,65 | 17,11 | 7,81 | 64,52 | 6,64 | 17,10 | 7,83 |
| 3b | 4-F-C ₆ H ₄ | 142-144 | C ₂₂ H ₂₆ FN ₅ O ₅ S | 78,43 | 428 | 61,74 | 6,12 | 16,35 | 7,48 | 61,80 | 6,13 | 16,38 | 7,50 |
| 3c | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 175-177 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₅ O ₅ S | 54,05 | 443 | 59,71 | 5,92 | 15,80 | 7,23 | 59,51 | 5,90 | 15,77 | 7,22 |
| 3d | 4-Br-C ₆ H ₄ | 183-185 | C ₂₂ H ₂₆ BrN ₅ O ₅ S | 57,37 | 488 | 54,24 | 5,38 | 14,35 | 6,53 | 54,10 | 5,37 | 14,34 | 6,56 |
| 3e | 2-OH-C ₆ H ₄ | 150-152 | C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂ S | 51,64 | 427 | 62,01 | 6,42 | 16,44 | 7,56 | 62,09 | 6,40 | 16,46 | 7,54 |
| 3f | 4-OH-C ₆ H ₄ | >240 | C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂ S | 84,50 | 427 | 61,95 | 6,36 | 16,44 | 7,52 | 62,09 | 6,40 | 16,46 | 7,54 |
| 3g | 4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ | 105-107 | C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₂ S | 63,63 | 440 | 62,98 | 6,64 | 15,97 | 7,32 | 62,84 | 6,65 | 15,93 | 7,29 |
| 3h | 2-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 235-237 | C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O ₃ S | 74,88 | 455 | 58,08 | 5,75 | 18,47 | 7,03 | 58,13 | 5,77 | 18,49 | 7,05 |
| 3i | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 156-158 | C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O ₃ S | 79,29 | 455 | 58,01 | 5,77 | 18,52 | 7,02 | 58,13 | 5,77 | 18,49 | 7,05 |
| 3j | 4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ | 208-209 | C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₅ S | 79,64 | 453 | 63,58 | 7,10 | 18,58 | 7,06 | 63,69 | 7,13 | 18,57 | 7,08 |
| 3k | 3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ | 165-167 | C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₃ S | 53,94 | 469 | 61,92 | 6,86 | 14,51 | 6,64 | 62,09 | 6,88 | 14,48 | 6,63 |
| 3l | Фуран-2-іл | 165-167 | C ₂₀ H ₂₅ N ₆ O ₂ S | 63,57 | 400 | 60,26 | 6,32 | 17,57 | 8,01 | 60,13 | 6,31 | 17,53 | 8,03 |
| 3m | 5-нітрофуран-2-іл | 204-206 | C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₄ S | 76,57 | 445 | 53,89 | 5,42 | 18,89 | 7,19 | 54,04 | 5,44 | 18,91 | 7,21 |
| 3n | Піридин-2-іл | 105-108 | C ₂₁ H ₂₆ N ₆ O ₅ S | 63,41 | 411 | 61,34 | 6,37 | 20,45 | 7,79 | 61,44 | 6,38 | 20,47 | 7,81 |
| 3o | Піридин-3-іл | 82-83 | C ₂₁ H ₂₆ N ₆ O ₅ S | 78,04 | 411 | 64,42 | 6,35 | 20,46 | 7,83 | 61,44 | 6,38 | 20,47 | 7,81 |



R = C₆H₅, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 2-OH-C₆H₄, 4-OH-C₆H₄, 4-OCH₃-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 4-(CH₃)₂NC₆H₄, 3,4-(OCH₃)₂-C₆H₃, Фуран-2-іл, 5-нітрофуран-2-іл, Піридин-2-іл, Піридин-3-іл.

Рис. Схема синтезу іліденохідних 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідразидів **3a-o**

методів аналізу: елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР ¹Н-спектроскопії, а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС [11].

В ІЧ-спектрах сполук **3a-o** знайдені смуги поглинання, характерні для адамантанового циклу в межах 2905-2961 см⁻¹ та 2850-2851 см⁻¹, а також смуги поглинання при 1689-1693 см⁻¹ (амід І); 1561-1550 см⁻¹ (амід ІІ).

Крім того, сполуки **3l**, **3m** характеризуються смугами поглинання фуранового кільця при 3125 см⁻¹-3250 см⁻¹ та 1561 см⁻¹, 1563 см⁻¹.

Характерним аспектом ЯМР ¹Н-спектрів сполук **3a-o** є резонування сигналів протонів залишку адамантану в сильному магнітному полі. Так, у ЯМР ¹Н спектрах сполук **3a-o** присутні сигнали, м. д.: 1,69-1,73 с, 1,85-1,97 с (шести протонів залишку адамантану, характерних для протонів, які знаходяться біля місткових атомів карбону) та 2,02-2,03 с (трьох протонів залишку адамантану, який характеризує протони, що знаходяться біля вузлових атомів карбону). Також для іліденохідних 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідразидів характерні 8,45-8,49 с (=СН-), 3,98-4,01 с (-S-CH₂), 0,43с (N-CH₃).

Для сполук **3a-k** характерні спектри ЯМР ¹Н, м. д.: 6,83-7,80 м (фенільного радикалу); для сполук **3e-f** – 5,40 с (-ОН); **3g** і **3k** – 3,80 с (-OCH₃); **3j** – 3,04 с (N(CH₃)₂); для сполуки **3l** характерні сигнали протонів фуранового циклу: 6,90 м (у положенні 3), 6,53 м (у положенні 4) і 7,74 м (у положенні 5); для сполуки **3m** – 7,06 м (фуранового циклу в положенні 3) та 7,58 м (фуранового циклу в положенні 4); для **3n** і **3o** – 7,63-8,65 м і 7,57-9,06 м (піридинового циклу).

Антимікробну і протигрибкову активність отриманих сполук вивчали на базі мікробіологічної лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету.

Як набір стандартних еталонних тест-штамів взято штами мікроорганізмів з бактеріологічної лабораторії Державної установи «Запорізький обласний лабораторний центр державної санітарно-епідеміологічної служби України»: грамположитивні (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), грамнега-

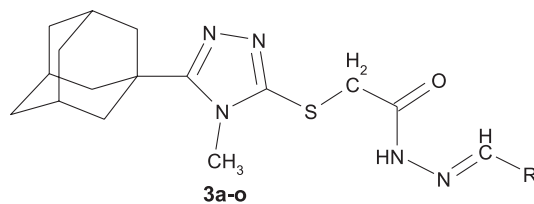
тивні (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) і штами грибів (*Candida albicans* ATCC 885-653). Як контроль антимікробної активності сполук стосовно досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату триметоприму. Додатково за допомогою загальноприйнятих методик виконано контроль поживних середовищ і розчинника.

За відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), а мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБЦК/МФЦК) – за відсутністю росту на агарі після висівання з прозорих пробірок. Розчин диметилсульфоксиду (99,80 %) у дослідженнях використовували як розчинник сполук. Результати антимікробної та протигрибкової активності іліденохідних 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідразидів наведені у табл. 2.

У ході проведеного первинного скринінгового дослідження антимікробної активності синтезованих іліденохідних 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідразидів **3a-o** виявилось, що ці сполуки, в основному, виявляють помірну активність по відношенню до референтних штамів грамположитивних, грамнегативних мікробів і грибів роду *Candida*. За результатами дослідження сполука 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-N'-(4-гідроксибензиліден)ацетогідразид **3f** виявилася активнішою до *E. coli* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл) і *S. aureus* (МІК – 7,8 мкг/мл, МБЦК – 15,6 мкг/мл) за препарат порівняння. Виражену чутливість до *S. aureus* (МІК – 7,8 мкг/мл, МБЦК – 15,6 мкг/мл) у порівнянні з триметопримом (МІК – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,5 мкг/мл) виявила сполука 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-N'-(4-(диметиламіно)бензиліден)ацетогідразид **3j**. Більш чутливими до тест-штаму *E. coli* (МІК – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,5 мкг/мл) у порівнянні з контролем виявилися сполуки 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-N'-бензиліденацетогідразид **3a** і 2-[(5-

Таблиця 2

Показники антимікробної та протигрибкової активності іліденохідних 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідразидів



| Сполука | R | Штами, які використовувались під час досліджень | Результат дослідження | |
|-----------|---|---|-----------------------|---|
| | | | МІК, мкг/мл | МБЦК (МФЦК для <i>C. albicans</i>), мкг/мл |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3a | C ₆ H ₅ | <i>E. coli</i> | 31,25 | 62,5 |
| | | <i>S. aureus</i> | 31,25 | 62,5 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 125 | 250 |
| | | <i>C. albicans</i> | 62,5 | 62,5 |
| 3b | 4-F-C ₆ H ₄ | <i>E. coli</i> | 62,5 | 125 |
| | | <i>S. aureus</i> | 62,5 | 125 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 125 | 125 |
| | | <i>C. albicans</i> | 62,5 | 125 |
| 3c | 4-Cl-C ₆ H ₄ | <i>E. coli</i> | 15,6 | 31,25 |
| | | <i>S. aureus</i> | 250 | 250 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 250 | 250 |
| | | <i>C. albicans</i> | 31,25 | 62,5 |
| 3d | 4-Br-C ₆ H ₄ | <i>E. coli</i> | 31,25 | 62,5 |
| | | <i>S. aureus</i> | 31,25 | 62,5 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 31,25 | 62,5 |
| | | <i>C. albicans</i> | 62,5 | 62,5 |
| 3e | 2-OH-C ₆ H ₄ | <i>E. coli</i> | 125 | 250 |
| | | <i>S. aureus</i> | 250 | 250 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 250 | 250 |
| | | <i>C. albicans</i> | 125 | 125 |
| 3f | 4-OH-C ₆ H ₄ | <i>E. coli</i> | 15,6 | 31,25 |
| | | <i>S. aureus</i> | 7,8 | 15,6 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 125 | 125 |
| | | <i>C. albicans</i> | 125 | 250 |
| 3g | 4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ | <i>E. coli</i> | 125 | 125 |
| | | <i>S. aureus</i> | 31,25 | 62,5 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 250 | 250 |
| | | <i>C. albicans</i> | 125 | 125 |
| 3h | 2-NO ₂ -C ₆ H ₄ | <i>E. coli</i> | 62,5 | 125 |
| | | <i>S. aureus</i> | 62,5 | 125 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 250 | 250 |
| | | <i>C. albicans</i> | 31,25 | 62,5 |
| 3i | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | <i>E. coli</i> | 62,5 | 125 |
| | | <i>S. aureus</i> | 125 | 125 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 62,5 | 125 |
| | | <i>C. albicans</i> | 62,5 | 125 |

Продовження табл. 2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------------|---|----------------------|-------|-------|
| 3j | 4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ | <i>E. coli</i> | 250 | 250 |
| | | <i>S. aureus</i> | 7,8 | 15,6 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 62,5 | 125 |
| | | <i>C. albicans</i> | 125 | 125 |
| 3k | 3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ | <i>E. coli</i> | 125 | 125 |
| | | <i>S. aureus</i> | 31,25 | 62,5 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 250 | 250 |
| | | <i>C. albicans</i> | 125 | 125 |
| 3l | Фуран-2-іл | <i>E. coli</i> | 62,5 | 125 |
| | | <i>S. aureus</i> | 125 | 250 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 125 | 250 |
| | | <i>C. albicans</i> | 125 | 125 |
| 3m | 5-нітрофуран-2-іл | <i>E. coli</i> | 31,25 | 31,25 |
| | | <i>S. aureus</i> | 125 | 250 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 62,5 | 125 |
| | | <i>C. albicans</i> | 125 | 125 |
| 3n | Піридин-2-іл | <i>E. coli</i> | 250 | 250 |
| | | <i>S. aureus</i> | 250 | 250 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 250 | 250 |
| | | <i>C. albicans</i> | 62,5 | 125 |
| 3o | Піридин-3-іл | <i>E. coli</i> | 15,6 | 31,25 |
| | | <i>S. aureus</i> | 15,6 | 31,25 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 31,25 | 62,5 |
| | | <i>C. albicans</i> | 125 | 125 |
| Триметоприм | | <i>E. coli</i> | 50 | 50 |
| | | <i>S. aureus</i> | 31,25 | 62,5 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 62,5 | 125 |
| | | <i>C. albicans</i> | 62,5 | 125 |

(адамтан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-N'-(4-бромобензиліден)ацетогідрозид **3d**.

Слід зазначити, що сполука 2-[(5-(адамтан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-N'-(4-хлоробензиліден)ацетогідрозид **3c** проявляє більшу фунгістатичну та фунгіцидну активність по відношенню до *C. albicans* МІК – 31,25 мкг/мл, МФЦК – 62,5 мкг/мл, ніж триметоприм (МІК 62,5 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл). Вона ж виявилася чутливішою до тест-штаму *E. coli* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл). У решти сполук активність до *C. albicans* знаходиться на рівні з триметопримом (МІК 62,5 мкг/мл, МФЦК – 125 мкг/мл).

Експериментальна частина

Синтез іліденпохідних 2-[(5-(адамтан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідрозидів 3а-о. 3,21 г (0,01 Моль) 2-[(5-(адамтан-1-іл)-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідрозиду розчиняють при нагріванні в 20 мл ацетат-

ної кислоти, додають 0,01 Моль ароматичного або гетероциклічного альдегіду (бензальдегіду, 4-флуоробензальдегіду, 4-хлоробензальдегіду, 4-бромбензальдегіду, 4-гідроксибензальдегіду, 4-метоксибензальдегіду, 2-нітробензальдегіду, 3-нітробензальдегіду, 4-диметиламінобензальдегіду, 3,4-диметоксибензальдегіду, фуран-2-карбальдегіду, 5-нітрофуран-2-карбальдегіду, піридин-2-ілкарбальдегіду, піридин-3-ілкарбальдегіду). Суміш залишають на 12 год, осад відфільтровують. Сполуки **3а, 3b, 3e, 3f, 3h, 3k, 3m, 3o** – жовтого; **3c, 3d, 3g, 3i** – світло-жовтого; **3l, 3n** – світло-коричневого та **3j** – помаранчевого кольору – це кристалічні речовини, важко розчинні у воді і спиртах, розчинні в ацетатній кислоті і ДМФА.

Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук визначали згідно з методичними вказівками «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», затвердженими наказом МОЗ України від 05.04.2007 № 167 та ме-

тодичними рекомендаціями «Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів» [12]. Визначення антимікробної і протигрибкової активності проводили методом 2-кратних серійних розведень у рідких поживних середовищах [13]. Під час досліджень, з вихідної концентрації препарату 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер-Хінтона об'ємом 1 мл, після чого додавали у кожен пробірку по 0,1 мл мікробної завісі (мікробне навантаження до музейних штамів становило 10^6 мікробних клітин/мл).

Висновки

1. Синтезовані нові іліденопохідні 2-[(5-(адамонтан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідразидів, будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР¹H-спектроскопії), а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС.

2. Проведено дослідження антимікробної та протигрибкової активності вперше синтезованих іліденопохідних 2-[(5-(адамонтан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетогідразидів.

3. Серед синтезованих речовин виявлені сполуки, рівень антимікробної та протигрибкової дії яких наближається, а в деяких випадках перевищує препарат порівняння триметоприм.

4. За результатами дослідження сполука 2-[(5-(адамонтан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-N'-(4-гідроксибензиліден)ацетогідразид **3f** виявилася активнішою за контрольний препарат відносно *E. coli* і *S. aureus*.

5. Для оцінки антимікробної та протигрибкової активності синтезованих сполук необхідно розширити спектр їх дії щодо музейних і клінічних збудників інфекційних захворювань і вивчити токсичність. Робота продовжується у зазначеному напрямі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Щербина, Р. О. Вивчення антиоксидантної активності солей 2-((4-Р-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Укр. біофармац. журн. – 2016. – № 1. – С. 37–40.
2. Аналгетична активність S-похідних 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-триазол-3-тіолів / А. А. Сафонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко та ін. // Фармац. журн. – 2013. – № 2. – С. 84–87.
3. Аналгетична активність похідних 1,2,4-триазолу на етапі первинного фармакологічного скринінгу / І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, О. В. Цис та ін. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2016. – № 1. – С. 48–52.
4. Антимікробна та протигрибкова дія 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів / А. А. Сафонов, Т. В. Панасенко, Є. Г. Книш та ін. // Фармац. журн. – 2015. – № 2. – С. 96–99.
5. Исследование противомикробной и противогрибковой активности S-производных 7-((3-тио-4-R-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)теофиллина / А. С. Гоцуля, А. М. Камышный, Н. Н. Полищук та ін. // Запорожский мед. журн. – 2015. – № 4. – С. 95–99.
6. Киричко, Б. П. Вивчення антимікробної дії нових похідних 1,2,4-триазолу / Б. П. Киричко, Т. В. Звенигородська, В. В. Парченко // Вісник Полтавської держ. аграрної академії. – 2012. – № 1. – С. 125–126.
7. Протигрибкова та антимікробна активність {2-[3-гетерил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації / А. К. Білий, С. І. Коваленко, Л. М. Антипенко та ін. // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 2 (12). – С. 80–82.
8. Ebtehal Suliman Al Abdullah. Synthesis and biological testing of new 1-adamantyl derivatives: Submitted in Patrial Fulfillment of the Requirements for the Ph. D. Degree in Pharmaceutical Sciences "Pharmaceutical Chemistry" in the College of Pharmacy, King Saud University / Ebtehal-Suliman Al Abdullah. – Riyadh, Saudi Arabia, 2007. – 147 p.
9. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives / Shobha Desai, Umes Laddi, Rajani Bennur, Shankar Bennur // Ind. J. of Chem. – 2013. – Vol. 52 B, Issue 08. – P. 1176–1181.
10. Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety / Ruping Tang, Linhong Jin, Chengli Mou et al. // Chem. Central J. – 2013. – Vol. 7, Issue 30. – P. 1–7. doi: 10.1186/1752-153x-7-30.
11. Казицына, Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
12. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958>.
13. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: метод. рек. МОЗ України / Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Широбоков та ін.; ДФЦ МОЗ України. – К., 2004. – 38 с.

References

1. Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H. (2016). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian biopharmaceutical journal*, 1, 37–40.
2. Safonov, A. A., Pruhlo, Ye. S., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H. (2013). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 84–87.
3. Bilai, I. M., Mykhailiuk, Ye. O., Tsys, O. V. et al. (2016). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1, 48–52.
4. Safonov, A. A., Panasenko, T. V., Knysh, Ye. H., Polishchuk, N. M. (2015). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 96–99.
5. Hotsulia, A. S., Kamyshnyi, A. M., Polishchuk, N. N. et al. (2015). *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*, 4, 95–99.
6. Kyrychko, B. P., Zvenihorodska, T. V., Parchenko, V. V. (2012). *Visnyk Poltavskoi derzhavnoi ahrarnoi akademii*, 1, 125–126.
7. Bilyi, A. K., Kovalenko, S. I., Antypenko, L. M., Kamyshnyi O. M., Polishchuk N. M. (2013). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2 (12), 80–82.
8. Ebtehal Suliman Al Abdullah (2007). *Synthesis and biological testing of new 1-adamantyl derivatives: Submitted in Patrial Fulfillment of the Requirements for the Ph. D. Degree in Pharmaceutical Sciences «Pharmaceutical Chemistry» in the College of Pharmacy, King Saud University*. Riyadh, Saudi Arabia, 147.
9. Shobha Desai, Umes Laddi, Rajani Bennur, Shankar Bennur (2013). Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 52B (08), 1176–1181.
10. Tang, R., Jin, L., Mou, C., Yin, J., Bai, S., Hu, D., Song, B. (2013). Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety. *Chemistry Central Journal*, 7 (1), 30. doi: 10.1186/1752-153x-7-30.
11. Kazicyna, L. A. (1979). *Primenenie UF-, IK-, YaMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoi khimii*. Moscow, 236.
12. *Nakaz MOZ Ukrainy № 167 vid 05.04.2007*. «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antibakterialnykh preparativ». Available at: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958>.
13. Volyanskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P. et al. (2004). *Vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv*. Kyiv, 38.

Надійшла до редакції 20.01.2017 р.