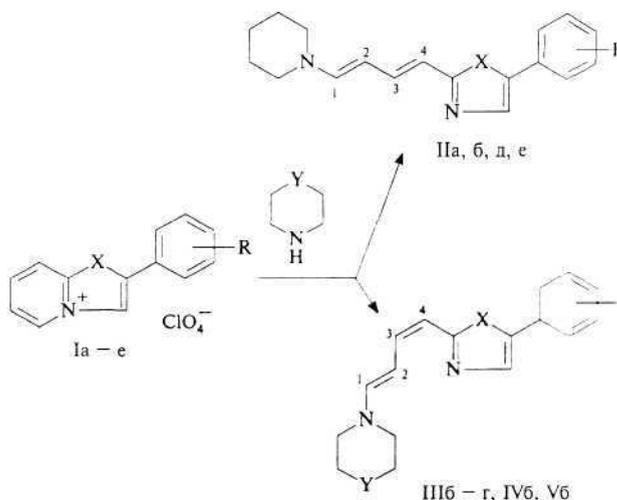


Д. А. Майборода, Е. В. Бабаев, Л. В. Гончаренко

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 1-АМИНО-4-(5-АРИЛОКСАЗОЛИЛ-2)БУТАДИЕНОВ-1,3

МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва;
Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ,
пос. Купавна, Московская обл.

Недавно нами было обнаружено [1], что пиридиновое кольцо катиона 2-фенилоксазоло[3,2-а]пиридиния (Ia) при действии пиперидина подвергается раскрытию с образованием 1-(пиперидил-1)-4-(5-фенилоксазолил-2)бутадиена-1*E*,3*E* (IIa). При этом оказалось, что из *n*-нитрофенилзамещенного катиона (Iб) в зависимости от условий реакции могут быть получены как 1*E*,3*E* (IIб), так и 1*E*,3*Z* (IIIб) стереоизомеры [2]. Образование последнего типа диенов достаточно необычно для реакций со вторичными аминами: родственные системы мостиковых азолопиридиниев [3, 4] образуют лишь 1*E*,3*E*-изомеры и только использование щелочных солей аминов приводит к изомерам 1*E*,3*Z*-конфигурации.



- а: X = O, R = H;
б: X = O, R = 4-NO₂;
в: X = O, R = 3-NO₂;
г: X = S, R = 4-NO₂;
д: X = NMe, R = 4-NO₂;
е: X = O, R = Br.
Y = CH₂ (II, III); CH₂CH₂ (IV); O (V).

Целью данной работы является изучение возможности синтеза 1*E*,3*Z* стереоизомеров 1-амино-4-(азолил-2)бутадиенов (III – V) реакцией катионов Iб – е со свободными вторичными аминами, а также исследование спектральных и фармакологических свойств полученных соединений.

Нами найдено, что обработка солей Iб – е (табл. 1) циклическими вторичными аминами приводит к соединениям, которые, согласно данным масс-спектров и элементного анализа, представляют собой аддукты исходной гетероциклической системы со вторичным амином состава 1 : 1; в их ИК-спектрах (табл. 2) наблюдается поглощение в области 1630 – 1620 см⁻¹, характерное для сопряженных диенов, а в спектрах ЯМР ¹³C (табл. 3) отсутствуют сигналы третичных и четвертичных алифатических углеродов. Это позволяет однозначно отнести полученные соединения к продуктам раскрытия шестичленного кольца исходных катионов с образованием бутадиеновой системы — IIд, е; IIIв, г; IVб и Vб.

Ранее было показано, что изомер, образующийся при комнатной температуре, имеет конфигурацию 1*E*,3*Z*, тогда как более высокая температура реакции приводит к образованию 1*E*,3*E*-изомера (для отнесения конфигурации изомерных 1*E*,3*E*- и 1*E*,3*Z*-бутадиенов IIб и IIIб была использована съемка их NOESY-спектров) [2].

Данные проведенных нами по методу MNDO [5] квантовохимических расчетов теплот образования полученных ранее изомерных бутадиенов IIб ($\Delta H_f = 49,54$ ккал/моль) и IIIб ($\Delta H_f = 55,15$ ккал/моль) свидетельствуют, что 1*E*,3*E*-стереоизомер IIб является термодинамически более стабильным. Следовательно, можно ожидать образования 1*E*,3*Z*-стереоизомеров (аналогичных бутадиену IIIб) при проведении реакции в условиях кинетического контроля, тогда как более жесткие условия реакции (термодинамический

Таблица 1

Характеристики азолопиридиниевых солей Iв – д

Соединение	Т.пл., °C	Выход, %	Брутто-формула	Спектры ПМР (CF ₃ COOH), δ, м.д., и КССВ, Гц								
				3-Н, с	5-Н, д	6-Н, дд	7-Н, дд	8-Н, д	2-Арил	J ₅₆	J ₆₇	J ₇₈
Iв	201 – 202	68	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ O ₇	8,87	9,00	7,95*	8,53*	8,23	8,88, 8,51, 8,33, 7,90	6,4	7,8	9,0
Iг	249 – 250	75	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ O ₆ S	8,38	8,66	7,36*	7,69	7,91*	7,90 – 7,82, 7,45 – 7,38	6,6	7,5	9,1
Id**	235 – 236	70	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₆	8,16	8,64	7,56	8,08	7,91	8,51 – 8,45, 7,85 – 7,78	7,0	7,1	9,3

* Перекрываются с сигналами 2-арильного заместителя.

** δ(N-CH₃) = 4,00 м.д.

Характеристики 1-амино-4-(5-арилазолил-2)-бутадиенов

Соединение	T пл., °C	Выход, %	Брутто-формула	m/z (I _{отн.} , %)	ν_{C-C} , см ⁻¹ (вазелиновое масло)	λ_{\max} (lg ε) в CHCl ₃ , нм
IIa	—*	67	—*	280 (34) M ⁺ , 196 (100)	1628	268 (3,99), 281 (4,05), 382 (4,38)
IIб	179 – 180**	88	—**	325 (62) M ⁺ , 241 (100), 195 (63)	1640, 1625	259 (3,80), 287 (3,80), 350 (4,32), 462 (4,36)
IIIб	160 – 161**	81	—**	325 (63) M ⁺ , 241 (100), 195 (65)	1622	259 (4,46), 287 (4,41), 346 (4,88), 464 (4,88)
IVб	147 – 148	96	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃	339 (63) M ⁺ , 241 (100), 195 (39)	1625	260 (4,00), 350 (4,35), 475 (4,33)
Vб	193 – 194	62	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	327 (40) M ⁺ , 241 (100), 195 (57)	1623	259 (3,94), 335 (4,26), 439 (4,34)
IIIв	120 – 121	68	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	325 (47) M ⁺ , 241 (100), 195 (23)	1630	277 (4,23), 400 (4,37)
IIIг	128 – 129	81	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	341 (24) M ⁺ , 257 (100), 211 (40)	1625	270 (4,03), 360 (4,15), 483 (4,42)
IIд	162 – 163	47	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂	338 (17) M ⁺ , 254 (100), 208 (38)	1630	258 (3,96), 352 (4,25), 454 (4,25)
IIе	148 – 150	70	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₂ O	360/358 (46/40) M ⁺ , 276/274 (94/100), 195 (12)	1628	240 (3,97), 287 (4,15), 391 (4,47)

* См. [1].

** См. [2].

контроль) будут способствовать получению 1*E*,3*E*-изомеров.

Действительно, оказалось, что при непродолжительной обработке перхлоратов Iб – г циклическими вторичными аминами при комнатной температуре образуются 1*E*,3*Z*-стереоизомеры IIIв, г, IVб и Vб. Спектры ПМР полученных соединений (табл. 4) в области сигналов бутадиеновых протонов практически аналогичны спектру заведомого 1*E*,3*Z*-изомера IIIб и отличны от спектра 1*E*,3*E*-изомера IIб (табл. 5).

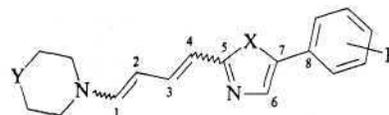
Заметим, что раскрытие в мягких условиях пиридинового фрагмента с образованием 1*E*,3*Z*-стереоизомера IIIг наблюдалось нами и для системы 2-(4-нитрофенил)тиазоло[3,2-а]пиридиния (Iг) (согласно литературным данным, продуктам реакции 3-(4-бромфенил)тиазоло[3,2-а]пиридиния со вторичными аминами при комнатной температуре была приписана структура аддуктов по мостиковому углеродному атому 8а [3]).

Замена атома кислорода в Iб на MeN-группу приводит к увеличению стабильности системы по отношению к раскрытию цикла. Так, в отличие от окса- и тианалогов перхлорат 1-метил-2-(4-нитрофенил)-имидазо[1,2-а]пиридиния (IIд) практически не изменяется при действии пиперидина при комнатной температуре. В более жестких условиях — при кипячении в ацетонитриле — происходит образование 1*E*,3*E*-изомера IIд. Таким образом, получить кинетически контролируемый 1*E*,3*Z*-стереоизомер не представляется возможным.

Ранее мы показали, что перхлорат 2-фенилоксазоло[3,2-а]пиридиния (Iа) в реакции с пиперидином при 20 °C образует лишь 1*E*,3*E*-изомерный бутадиен IIа [1]. Аналогичный результат обнаружен нами и в случае раскрытия соли 2-(4-бромфенил)оксазоло[3,2-а]пиридиния (Iе): из реакционной смеси выделен только 1*E*,3*E*-изомер IIе. Отсутствие в этих случаях изомера 1*E*,3*Z*-конфигурации можно связать с особенностями обработки реакционных смесей. В обоих случаях первоначально образующиеся продукты представляли вязкую аморфную массу и требовали

дополнительной хроматографической очистки, в ходе которой не исключена возможность трансформации бутадиенов-1*E*,3*Z* в термодинамически более стабильные 1*E*,3*E*-изомеры.

Таблица 3

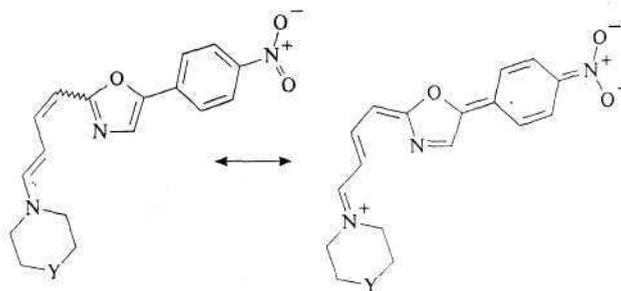
Химические сдвиги (δ, м.д.) в спектрах ЯМР ¹³C (CDCl₃) 1-амино-4-(5-арилазолил-2)-бутадиенов-1,3

Соединение	C ₁ , C ₃ (CH)	C ₂ , C ₄ (CH)	C ₅ (C)	C ₆ (CH)	C ₇ , C ₈ , C-R (C)	C _{арил} (CH)	C _{арил} (CH ₂)
IIa	148,08, 139,35	104,37, 98,01	163,78	123,65	149,19, 129,05, 127,84	124,65, 123,88	49,79, 25,75, 24,58
IIб	148,41, 140,78	103,01, 97,50	165,26	127,38	146,64, 146,02, 134,29	124,39, 123,39	49,59, 25,38, 24,07
IIд*	146,88, 137,22	104,04, 98,47	151,55	130,08	136,97, 130,73, 126,33	127,38, 124,13	49,44, 25,21, 24,12
IIе	148,28, 139,75	104,03, 97,90	164,09	124,37	148,17, 128,09, 121,25	132,28, 125,38	49,93, 25,78, 24,58
IIIб	150,14, 140,11	98,98, 96,77	165,15	127,34	146,13, 146,00, 134,32	124,38, 123,37	49,70, 25,36, 24,06
IVб	150,31, 140,22	98,07, 95,92	165,46	127,37	146,08, 145,91, 134,40	124,39, 123,25	54,04, 28,85, 27,50, 27,18
Vб	150,35, 140,10	98,73, 96,82	165,07	127,36	146,22, 146,03, 134,35	124,40, 123,38	66,07, 50,37
IIIв	149,86, 139,25	99,51, 96,73	164,53	129,72	148,67, 146,11, 130,16	128,76, 125,26, 121,55, 117,87	49,72, 25,38, 24,11
IIIг	150,33, 141,08	107,80, 96,86	146,03	137,59	138,74, 138,60, 126,96	125,96, 124,36	49,78, 25,36, 24,05

* δ(N-CH₃) = 31,43 м.д.

В кристаллическом состоянии бутадиены-1*E*,3*Z* IIIв, г, IVб и Vб достаточно стабильны по отношению к стереоизомеризации. Однако в растворе наблюдается медленное превращение 1*E*,3*Z*-изомеров в 1*E*,3*E*-изомеры. Так например, ПМР-спектр 1*E*,3*Z*-изомера IIIб в CDCl₃, снятый повторно после однодневного выдерживания раствора при комнатной температуре, свидетельствует о соотношении изомеров IIIб и IIб, равном примерно 3 : 1. Более того, увеличение времени перемешивания при получении соединения IIIб с 0,5 – 1 до 3 – 4 ч также приводит, согласно ПМР-спектру, к образованию заметного количества 1*E*,3*E*-стереоизомера IIб.

Бутадиены IIб, IIIб, г, д, IVб и Vб, содержащие *m*-нитрофенильный заместитель, представляют собой практически черные мелкокристаллические порошки, а их растворы в бензоле или хлороформе окрашены в красно-малиновый цвет. Электронные спектры (табл. 2) показывают наличие двух интенсивных ($\lg \epsilon > 4$) полос поглощения в видимой области ($\lambda_{\text{макс}}$ 330 – 350 и 440 – 480 нм). В противоположность этому, бутадиены IIа, е и IIIв окрашены в оранжевый цвет и в спектрах этих веществ наблюдается всего лишь одна полоса поглощения в видимой области с $\lambda_{\text{макс}}$ при 380 – 400 нм. Можно полагать, что возникновение второй длинноволновой полосы поглощения в спектрах соединений, содержащих *m*-нитрофенильную группу, связано с внутримолекулярным переносом заряда:



Для изомерного *m*-нитрофенилзамещенного бутадиена IIIв такое сопряжение, очевидно, невозможно, и в его спектре нет соответствующей полосы поглощения.

В масс-спектрах бутадиенов IIа, б, д, е; IIIб – г; IVб и Vб наблюдается интересная особенность. Они содержат всего три пика с интенсивностью более 10 %: M⁺ (20 – 60 %), [M⁺–NR₂] (100 %), [M⁺–NR₂–R] (20 – 60 %) (здесь NR₂ — фрагмент вторичного амина, R — заместитель в бензольном кольце). Наиболее интенсивный пик соответствует отщеплению фрагмента вторичного амина NR₂ от исходной молекулы. Можно предположить, что при этом образуется исходная стабильная ароматическая система — катион 2-арилазоло[3,2-а]пиридиния, чем и объясняется отсутствие интенсивных пиков дальнейших процессов распада.

Потенциальную фармакологическую активность соединений IIб, IIIб – г, IVб и Vб оценивали с использованием компьютерной программы PASS 4.2 (Prediction of Activity of Spectra for Substance) [6], позволяющей предсказать некоторые виды активности на основании структурной формулы. Прогноз основан на анализе данных структура – активность > 10000 соединений из обучающей выборки. Система PASS

Таблица 4

Химические сдвиги (δ, м.д.) в спектрах ПМР (CDCl₃) 1-амино-4-(5-арилазолил-2)бутадиенов-1*E*,3*Z*

Соединение	3Н, дисн	1Н, дисн	1Н, азолил	4Н, 2-арил	1-Диалкиламино
IIIб*	6,65 – 6,40 м	5,70 – 5,57 м	7,56	8,28 – 8,19, 7,75 – 7,66	3,4 – 3,2 (4Н), 1,7 – 1,5 (6Н)
IVб	6,78 д, (1Н), 6,60 – 6,30 м (2Н)	5,52 д	7,49	8,30 – 8,20, 7,76 – 7,66	3,5 – 3,3 (4Н), 1,9 – 1,5 (8Н)
Vб	6,71 – 6,46 м	5,80 – 5,70 м	7,58	8,30 – 8,15, 7,80 – 7,68	3,8 – 3,6 (4Н), 3,4 – 3,2 (4Н)
IIIв	6,64 – 6,38 м	5,70 – 5,57 м	7,46	8,41, 8,05, 7,84, 7,51	3,3 – 3,1 (4Н), 1,7 – 1,5 (6Н)
IIIг	6,63 д (1Н), 6,51 – 6,32 м, (2Н)	6,00 д	8,04	8,28 – 8,15, 7,70 – 7,57	3,3 – 3,1 (4Н), 1,7 – 1,5 (6Н)

* ПМР спектр в C₆D₆ см. [2].

Таблица 5

Химические сдвиги (δ, м.д.) и КССВ (Гц) в спектрах ПМР (CDCl₃) 1-амино-4-(5-арилазолил-2)бутадиенов-1*E*,3*E*

Соединение	1-Н, д	2-Н, дд	3-Н, дд	4-Н, д	H _{азолил} , с	H _{арил}	J ₁₂	J ₂₃	J ₃₄	H _{диалкиламино}
IIа [1]	6,53	5,31	7,21	5,97	7,25	7,64 – 7,59, 7,41 – 7,35	13,1	11,2	15,2	3,2 – 3,0 (4Н), 1,7 – 1,5 (6Н)
IIб*	6,59	5,34	7,30	5,98	7,49	8,30 – 8,20, 7,78 – 7,68	13,0	11,5	15,5	3,3 – 3,1 (4Н), 1,7 – 1,5 (6Н)
IIд**	6,48	5,36	7,33	5,98	7,22	8,32 – 8,20, 7,57 – 7,45	13,0	11,4	14,9	3,2 – 3,0 (4Н), 1,7 – 1,5 (6Н)
IIе	6,54	5,31	7,21	5,92	7,26	7,54 – 7,46	13,0	11,3	15,2	3,2 – 3,0 (4Н), 1,7 – 1,5 (6Н)

* ПМР спектр в C₆D₆ см. [2].

** δ(N–CH₃) = 3,61 м.д.

прогнозирует возможную фармакологическую активность либо предсказывает возможный механизм фармакологического действия. Активность прогнозируется как вероятность проявления данной активности или ее отсутствия, поскольку обучающая выборка содержит данные как по заведомо активным, так и заведомо неактивным соединениям.

В качестве примера приведен прогноз спектра фармакологической активности соединения IIIб (табл. 6). Полученные данные достаточно репрезентативны для всей серии, поскольку вещества обладают сходной структурой.

Анализ данных прогноза свидетельствует о возможной противомикробной активности соединений данной серии. Экспериментальное исследование показало, что соединения IIб, IIIб – г, IVб и Vб проявляют слабую антибактериальную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Минимальная бактериостатическая концентрация для изученных соединений составляет 100 – 200 мкг/мл. Возможно, дальнейший поиск в ряду соединений со сходной структурой позволит выявить более активные соединения.

Установлена также достаточно высокая вероятность проявления исследуемыми соединениями свойств обратимых ингибиторов моноаминоксидазы. Однако относительно высокая вероятность проявления канцерогенности и мутагенности делает проблематичным использование веществ этой серии в качестве потенциальных нейротропных средств.

Е. В. Бабаев выражает признательность РФФИ (грант 96 – 03 – 32953), Центру фундаментального естествознания (грант 95 – 0-9.4 – 222) и фонду Volkswagen – Stiftung за финансирование работ.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, УФ-спектры — на приборе Varian-K325, спектры ЯМР зарегистрированы на приборах Bruker M-400 и AC-200 (внутренний стандарт TMS). Контроль за протеканием реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Хроматографическое разделение проводили на колонках Silpearl. Данные элементного анализа соответствуют приведенным брутто-формулам.

Перхлораты 2-арилоксазоло- и тиазоло[3,2-а]-пиридиния (Iб – г). К раствору 0,106 моль замещенного фенацилбромиды в 100 – 150 мл ацетонитрила прибавляют 10 мл (12,03 г; 0,106 моль) 2-хлорпиридина. Кипятят 18 – 22 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают ацетонитрилом (2 × (1 – 2) мл). Таким образом получают: а) **бромид 2-хлор-1-(4-нитрофенацил)пиридиния**, выход 54 %, т.пл. 202 – 203 °С (разл.). $C_{13}H_{10}BrClN_2O_3$; б) **бромид 2-хлор-1-(3-нитрофенацил)пиридиния**, выход 51 %, т.пл. 191 – 192 °С (разл.). $C_{13}H_{10}BrClN_2O_3$.

Растворяют при 60 – 70 °С 2 г соответствующей 2-хлор-1-фенацилпиридиниевой соли в 20 – 30 мл сме-

си EtOH – H₂O (1 : 1) и добавляют при перемешивании 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Смесь выдерживают 5 – 10 мин при этой температуре, затем охлаждают и отфильтровывают осадок. Таким образом получают: а) **1-(4-нитрофенацил)-2-пиридон**, выход 80 %, т.пл. 234 – 235 °С. (лит. т.пл. 236 – 238 °С [7]). ИК-спектр, $\nu_{C=O}$, см⁻¹: 1711, 1665. $C_{13}H_{10}N_2O_4$. б) **1-(3-Нитрофенацил)-2-пиридон**, выход 92 %, т.пл. 167 – 168 °С. ИК-спектр, $\nu_{C=O}$, см⁻¹: 1711, 1667. $C_{13}H_{10}N_2O_4$.

Растворяют при 40 – 50 °С 2 г бромид 2-хлор-1-(4-нитрофенацил)пиридиния в 15 мл смеси EtOH — H₂O (1 : 1) и добавляют по каплям и при перемешивании 2 мл 20 % водного раствора Na₂S до прекращения выпадения осадка (при избыточном количестве реагента осадок частично растворяется и раствор приобретает темно-красный цвет). Смесь выдерживают 5 – 10 мин при этой температуре, затем охлаждают и отфильтровывают осадок. Получают **1-(4-нитрофенацил)-2-тиопиридон**, выход 74 %, т.пл. 194 – 195 °С. ИК-спектр, $\nu_{C=O}$, см⁻¹: 1719. $C_{13}H_{10}N_2O_3S$.

Осторожно растворяют в 2 мл конц. H₂SO₄ 1 г соответствующего N-замещенного пиридона либо тиопиридона и оставляют на ночь. Затем добавляют 50 – 100 мл воды, нагревают до 60 – 80 °С и при необходимости фильтруют горячий раствор. К фильтрату добавляют 5 мл 70 % HClO₄, выпавший осадок перекристаллизовывают из смеси EtOH – H₂O (1 : 1). По-

Таблица 6

Прогноз спектра фармакологической активности соединения IIIб согласно программе PASS 4.2

Прогнозируемая активность	Вероятность, %	
	проявления активности	отсутствия активности
Противомикробная	78	1
Канцерогенная	75	5
Обратимый ингибитор MAO	71	3
Антигельминтная	63	4
Противогрибковая	60	3
Антигипоксическая	52	14
Стимулятор допаминергических рецепторов	41	9
Противотрихомонадная	35	5
Мутагенная	40	12
Противотуберкулезная	36	13
Миорелаксантная	36	15
Ингибитор MAO	30	17
Противоаллергическая	30	17
Блокатор H ₂ -гистаминовых рецепторов	21	9
Противовирусная	34	23
Антипротозойная	24	13
Обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы	27	17
Противоспирохетозная	23	14
Противопаркинсоническая	32	27
Иммуномодулирующая	31	26
Антиандрогенная	24	23

лучают перхлораты Ib – г. Характеристики солей Ib, г приведены в табл. 1; перхлорат Ib описан ранее [2].

Перхлорат 1-метил-2-(4-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридиния (Id).

К 2 г (8,37 ммоль) 2-(4-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридина [8] добавляют 8 мл (84 ммоль) свежеперегнанного диметилсульфата и нагревают 2 – 3 ч на водяной бане. Полученную гомогенную смесь охлаждают, встряхивают с 50 мл эфира, эфирный раствор сливают, к остатку добавляют 100 мл воды, нагревают до 80 °С и фильтруют горячий раствор. К фильтрату добавляют 10 мл 70 % HClO₄, выпавший осадок перекристаллизовывают из смеси EtOH — H₂O (1 : 1). Получают перхлорат Id (табл. 1).

Перхлорат Ie получают согласно [9, 10].

Бутадиены IIe, IIIб – г, IVб и Vб (табл. 2). К 0,2 г соответствующего перхлората 2-арилазолопиридиния добавляют 1 мл пиперидина, гексаметиленмина или морфолина и перемешивают при комнатной температуре 0,5 – 1 ч. Затем добавляют 50 – 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, несколько раз промывают водой, сушат на воздухе. Продукт IIe дополнительно очищают пропусканием через короткую колонку с силикагелем, элюент — эфир.

Бутадиены IIб, д (табл. 2). Растворяют 0,2 г соответствующего перхлората 2-арилазолопиридиния в 5 – 10 мл ацетонитрила, добавляют 0,5 мл амина и кипятят с обратным холодильником 2 – 3 ч. Затем охлаждают, добавляют 50 – 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, несколько раз промывают водой, сушат на воздухе.

Экспериментальная биологическая часть

Исследование бактериостатической активности соединений IIб, IIIб – г, IVб и Vб было проведено в лаборатории антибактериальных средств ВНИЦ БАВ методом двукратных последовательных разведений в жидкой питательной среде (мясопептонный бульон). В качестве тест-культур были выбраны грамположительный (*St. aureus* ATCC 6538) и грамотрицательный (*E. coli* ATCC 25922) микроорганизмы в концентрации 2,5 (10⁵ кл/мл).

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. В. Бабаев, К. Ю. Пасичниченко, Д. А. Майборода, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 3, 397–402 (1997).
2. E. V. Babaev, A. V. Efimov, D. A. Maiboroda, and K. Jug, *Liebigs Annalen (Eur. J. Org. Chem.)*, No. 1, 193 – 196 (1998).
3. G. Hajos and A. Messmer, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 809 – 811 (1984).
4. A. Messmer, G. Hajos, and G. Timari, *Tetrahedron*, **48**, 8451 – 8458 (1992).
5. M. J. S. Dewar and W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899 – 4907 (1977).
6. D. A. Filimonov and V. V. Poroikov, *Bioactive Compounds Design: Possibilities for Industrial Use*, BIOS Scientific Publishers Ltd., Oxford (1996), pp. 47 – 56.
7. U. M. Teotino, L. Polo-Friz, A. Gandini, and D. D. Bella, *Farmaco Ed. Sci.*, **17**, 988 – 999 (1962); *Chem. Abstr.*, **64**, 9676h (1966).
8. E. S. Hand and W. W. Paudler, *Tetrahedron*, **38**, 49 – 55 (1982).
9. C. K. Bradsher and M. F. Zinn, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 66 – 70 (1967).
10. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, Д. А. Майборода, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 8, 1104 – 1111 (1995).

Поступила 29.07.97