

УДК 547.455.623'233.1

СИНТЕЗ АРИЛ- O - β - D -ГЛЮКОЗАМИНИДОВ И ОЦЕНКА ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ТЕСТЕ ИНГИБИРОВАНИЯ БИОЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ МОРСКИХ СВЕТЯЩИХСЯ БАКТЕРИЙ

В.О.Курьянов, А.М.Кацев*, Т.А.Чупахина, В.Я.Чирва

Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского,
г. Симферополь, просп. Вернадского, 4. E-mail: vladimir@tnu.crimea.ua

** Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского

Ключевые слова: арилглюкозаминиды; межфазный катализ; 15-краун-5; биолюминесценция; светящиеся бактерии

В межфазной системе “твердое тело — органический растворитель” в присутствии каталитических количеств 15-краун-5 реакцией перацетата α - D -глюкозаминилхлорида с различными фенолами и нафтолами синтезированы арил- O - β - D -глюкозаминиды. Биологическая активность их дезацетилированных форм оценена в тесте ингибирования биолюминесценции морских светящихся бактерий.

SYNTHESIS OF THE ARYL O - β - D -GLUCOSAMINIDES AND ESTIMATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY IN THE INHIBITION TEST OF BIOLUMINESCENCE OF MARINE LUMINESCENT BACTERIA

V.O.Kuryanov, A.M.Katsev, T.A.Chupakhina, V.Ya.Chirva

Aryl O - β - D -glucosaminides have been synthesized by the peracetate reaction of α - D -glucosaminyl chloride with various phenols and naphtholes in the “solid — organic solvent” interphase system in the presence of catalytic amount of 15-crown-5. The biological activity of their deacetylated forms has been estimated in the inhibition test of bioluminescence of marine luminescent bacteria.

СИНТЕЗ АРИЛ- O - β - D -ГЛЮКОЗАМИНІДІВ І ОЦІНКА ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ В ТЕСТІ ІНГІБУВАННЯ БІОЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ МОРСЬКИХ БАКТЕРІЙ, ЯКІ СВІТЯТЬСЯ

В.О.Кур'янов, О.М.Кацев, Т.О.Чупахіна, В.Я.Чирва

У міжфазній системі “тверде тіло — органічний розчинник” у присутності каталітичної кількості 15-краун-5 реакцією перацетату α - D -глюкозамінілхлориду з різноманітними фенолами та нафтолами синтезовані арил- O - β - D -глюкозамініди. Біологічна активність їх дезацетильованих форм оцінена в тесті інгібування біолюмінесценції морських люмінесцентних бактерій.

В синтетической химии углеводов известно немало примеров получения арилгликозидов с привлечением большого числа гликозил-доноров и гликозил-акцепторов [1-8]. Среди применявшихся способов синтеза важное место занимают методики межфазного катализа в системе “жидкость — жидкость” [1, 9-13] и “твердое тело — органический растворитель” [14-17].

Разработанный нами способ катализируемого краун-эфирами (КЭ) межфазного гликозилирования в системе “твердый карбонат калия — органический растворитель” позволяет в мягких условиях и с хорошими выходами получать глюкозаминиды реакцией 2-ацетидамо-3,4,6-три- O -ацетил-2-дезоксид- α - D -глюкозаминилхлорида **1** с различными ароматическими гидроксилсодержащими соединениями [18-28].

Отметим, что ароматические гликозиды исследовались как потенциальные противовоспалитель-

ные [29], противовирусные средства [30-35], антидепрессанты [36], субстраты различных ферментов [37] и применялись в качестве стартовых соединений в синтезе гликозидов N -ацетилмурамоил- L -аланил- D -изоглутамина [38]. Однако информации о систематическом изучении биологической активности синтетических ароматических гликозидов нами в литературе не обнаружено.

Современные методы анализа, используемые для фармацевтического скрининга химических соединений, отличаются высокой чувствительностью, производительностью и низкой стоимостью. Этим критериям отвечает и метод биотестирования с помощью светящихся бактерий, использующийся во многих странах для экспресс-анализа токсичности водных сред и различных химических соединений [39, 40], выявления остаточных концентраций антибиотиков в живых организмах [41, 42], исследования фармакодинамики антибиотиков [43].

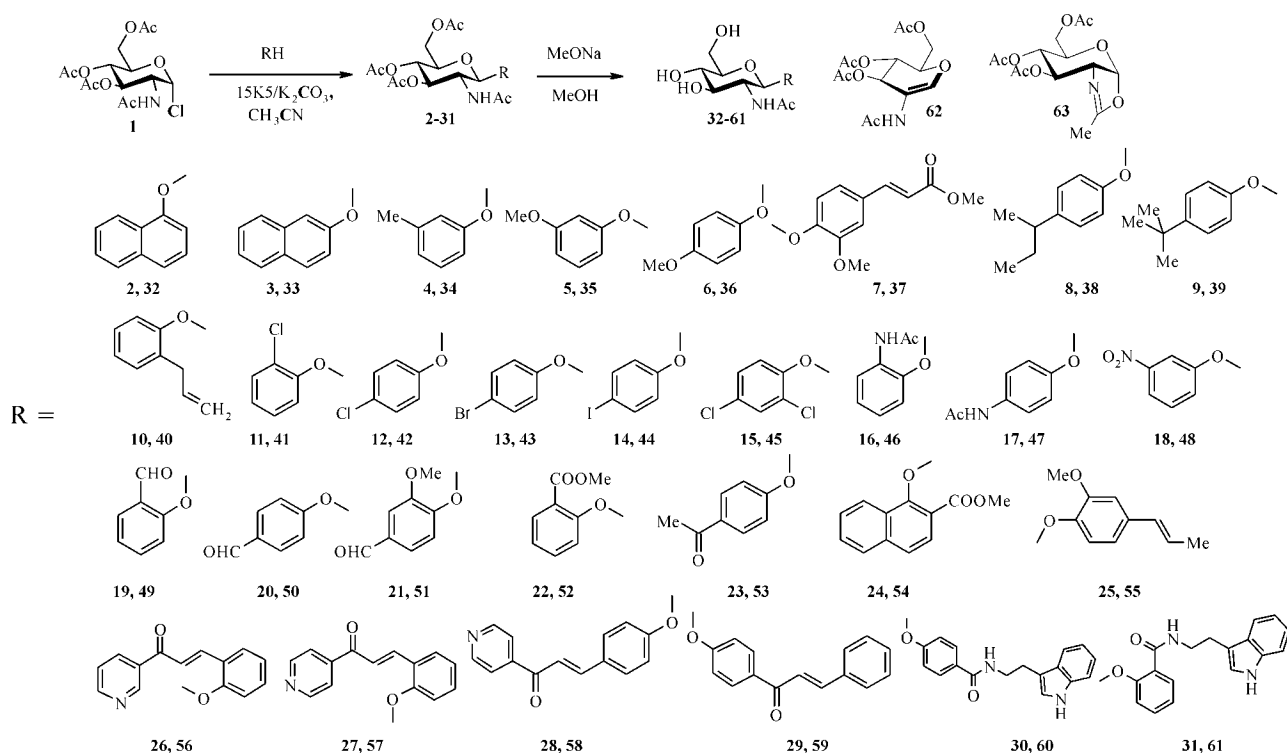


Рис. 1. Структура перацетилованных производных 2, 4, 5, 7-11, 13-18, 25-29, триолов 32-61, 1,2-гликозеена 62 и оксазолина 63.

Поскольку светящиеся бактерии излучают видимый свет в результате общего метаболизма клетки, вещества с различным механизмом биологического действия по-разному влияют на биолюминесценцию [44-46]. Изучая зависимость уровня свечения бактерий от концентрации вещества или времени, судят об общей токсичности (экоотоксичности) объекта и его биодоступности [47, 48]. Биолюминесцентный метод может быть использован для скрининга других видов биологической активности, например, бактерицидного действия [45, 48]. В настоящей работе нами впервые осуществлен скрининг биологической активности синтетических глюкозаминидов с помощью биотестирования светящимися бактериями.

Синтез соединений 3, 6, 12, 19-24 и 30, 31 описан нами ранее [19, 28]. Гликозиды 2, 4, 5, 7-11, 13-18, 25-29 получали согласно [19] в безводном ацетонитриле, используя эквимольные соотношения гликозил-донора 1, фенольных соединений, безводного K_2CO_3 и 20% (мольн.) 15K5 (рис. 1). Выходы и физико-химические константы глюкозаминидов 2, 4, 5, 7-11, 13-18, 25-29 приведены в табл. 1.

Обнаружено, что состав побочных продуктов, идентифицированных в реакциях α -хлорида 1 с фенолами и нафтолами, в целом определялся электронной природой заместителей в ароматических ядрах. Наличие электронодонорных групп способствовало протеканию конкурентного замещению процесса β -элиминирования с образованием 1,2-гликозеена 62, а электроакцепторных — процессу внутримолекулярного замещения с образова-

нием традиционного для межфазных процессов [12, 13, 18, 49] оксазолина 63 (ТСХ, сравнение с заводскими образцами). Этот же процесс наблюдался и при гликозилровании ряда фенолов, имевших заместитель в *o*-положении ароматического ядра.

Отметим, что выводы относительно закономерностей влияния природы заместителя в ароматическом ядре на время реакции гликозилрования замещенных фенолов и выходы соответствующих гликозидов 6, 12, 19-24, сделанные нами ранее [18, 19], не нашли полного подтверждения в ходе синтеза арилгликозидов 4, 5, 7-11, 13-18, 25-29 (рис. 1). По-видимому, на характер процесса влияли не только электронные свойства заместителей, но и, возможно, растворимость образующихся фенолятов калия и/или их комплексов с 15K5 в данном объеме растворителя, положение заместителя в ароматическом ядре. Таким образом, окончательный вывод о влиянии строения гликозилируемого ароматического соединения на ход реакции может быть сделан только после проведения дополнительных исследований.

Строение глюкозаминидов 4, 5, 7-11, 13-18, 24-29 доказано ^1H ЯМР спектроскопией (табл. 2). Во всех случаях образовывались только *O*- β -гликозиды, о чем свидетельствовало наличие в их ^1H ЯМР спектрах дублетов аномерного протона с ХС 4,88-5,53 м.д. и КССВ 8-9 Гц. Мультиплетность и ХС скелетных протонов и протонов агликонов соответствуют полученным нами ранее и литературным данным [12, 13, 18-20, 22, 24, 26].

Полные ацетаты дезацетилювали по Земплеру аналогично методике [13] до триолов 32-61.

Таблица 1

Выходы и физико-химические константы гликозидов 2, 4, 5, 7-11, 13-18, 25-29

Соединение	Выход, %	[α] ₅₄₆	Т.пл., °С	Литературные данные			
				выход, %	[α] _D	Т.пл., °С	лит. источник
2	48	-77,198 (с 1,0; хлороформ)	212-213	23	-	210-211	[165]
4	50	-14° (с 1,0; хлороформ)	195-196				
5	51	-19° (с 1,0; хлороформ)	182-184				
7	56	-31° (с 1,0; хлороформ)	207-209				
8	36	-6° (с 1,0; хлороформ)	177-178				
9	45	-10° (с 1,0; хлороформ)	154-156				
10	58	-28° (с 1,0; хлороформ)	193-195				
11	70	-44° (с 1,0; хлороформ)	213-214				
13	51	-13° (с 1,0; хлороформ)	225-227	88	-8,9° (хлороформ)	228,3-228,8	[16]
14	45	-8° (с 1,0; хлороформ)	244-246	83	-4,9° (хлороформ)	252,3-252,9	[16]
15	82	-42° (с 1,0; хлороформ)	211-212				
16	70	-77° (с 1,0; хлороформ)	243-246				
17	44	-6° (с 1,0; хлороформ)	250-251	следы	-	250-251	[166]
18	51	-27° (с 1,0; хлороформ)	224-227				
25	53	-34° (с 1,0; хлороформ)	207-210				
26	60	-98° (с 1,0; хлороформ)	257-259				
27	68	-85t (с 1,0; хлороформ)	246-247				
28	76	-17° (с 1,0; хлороформ)	210-212				
29	71	-19° (с 1,0; хлороформ)	222-224				

Таблица 2

¹H ЯМР спектры арилгликозидов 2, 4, 5, 7-11, 13-18, 25-29

Протоны	ХС (м.д.), мультиплетность и КССВ (J _{HH} , Гц)									
	2	4	5	7	8	9	10	11	13	14
H-1 (J _{1,2})	5,40д (8,1)	5,25д (8,4)	5,24д (8,4)	5,38д (8,0)	5,22д (8,0)	5,24д (8,1)	5,22д (8,4)	5,22д (8,1)	5,26д (8,0)	5,25д (8,0)
H-2 (J _{2,3})	4,16ддд (9,9)	4,12ддд (10,5)	4,15ддд (10,5)	3,97ддд (10,6)	4,11ддд (10,0)	4,12ддд (10,5)	4,12м	4,14ддд (10,5)	4,08дд (10,4)	3,87ддд (10,6)
H-3 (J _{3,4})	5,44дд (9,6)	5,41дд (9,0)	5,39дд (9,9)	5,23дд (10,0)	5,39дд (10,0)	5,41дд (9,0)	5,21дд (9,2)	5,46дд (9,0)	5,41дд (9,2)	5,19дд (10,0)
H-4 (J _{4,5})	5,16дд (9,6)	5,13дд (9,0)	5,13дд (9,9)	4,92дд (10,0)	5,14дд (10,0)	5,14дд (9,0)	4,95дд (8,8)	5,15дд (9,0)	5,13дд (9,2)	4,90дд (10,0)
H-5 (J _{5,6a} ; J _{5,6b})	3,94ддд (2,4; 5,4)	3,85ддд (2,4; 5,4)	3,88ддд (2,4; 5,4)	4,09ддд (2,4; 5,6)	3,68ддд (2,0; 5,2)	3,87ддд (2,4; 5,4)	4,12м	3,85ддд (2,1; 5,1)	3,85ддд (2,4; 5,6)	4,02ддд (2,0; 5,6)
H-6a,b (J _{6a,6b})	4,18дд, 4,29дд (12)	4,17дд, 4,28дд (12)	4,18дд, 4,27дд (12)	4,10дд, 4,20дд (12)	4,16дд, 4,29дд (12)	4,16дд, 4,29дд (12)	4,12м, 4,25дд (12,4)	4,19дд, 4,30дд (12)	4,15дд, 4,28дд (12,0)	4,01дд, 4,19дд (12,0)
NAc, OAc	1,95с, 2,06с, 2,07с (6H)	1,95с, 2,04с, 2,06с, 2,07с	1,95с, 2,05с, 2,06с, 2,08с	1,77с, 1,95с, 1,99с, 2,00с	1,95с, 2,04с, 2,06с, 2,07с	1,94с, 2,04с, 2,06с, 2,07с	1,80с, 1,97с, 2,02с, 2,04с	1,97с, 2,05с, 2,07с, 2,09с	1,96с, 2,05с, 2,06с, 2,08с	1,77с, 1,96с, 2,00с, 2,01с
NH (J _{2,NH})	5,89д (9,0)	5,72д (8,1)	5,73д (9,0)	8,04д (8,8)	5,65д (8,0)	5,74д (9,0)	8,10д (9,2)	5,75д (8,4)	5,69д (8,0)	7,93д (8,0)
CH _{аром.}	7,18д, 7,33д, 7,43м, 7,74м	6,80м, 6,86д, 7,15т	6,59м, 7,17т	7,14д, 7,26дд, 7,40д	6,91д, 7,07д	6,92д, 7,28д	7,01т, 7,14т, 7,21т	7,03м, 7,20м, 7,35д	6,88д, 7,38д	6,84д, 7,56д
R	-	2,27с	3,77с	3,72с, 3,79с, 6,61д, 7,60д	0,80т, 1,19д, 1,55м, 2,54дд	1,29с	3,26д, 5,02дд, 5,89м	-	-	-

Протоны	ХС (м.д.), мультиплетность и КССВ (J _{HH} , Гц)								
	15	16	17	18	25	26	27	28	29
H-1 (J _{1,2})	5,19д (8,4)	4,88д (8,4)	5,23д (8,4)	5,45д (8,0)	5,26д (8,8)	5,38д (8,8)	5,36д (8,7)	5,41д (8,4)	5,43д (8,4)
H-2 (J _{2,3})	4,11ддд (10,6)	4,48ддд (10,0)	3,96ддд (9,2)	4,13ддд (10,0)	3,97ддд (10,0)	4,21м	4,22ддд (9,6)	4,01ддд (9,6)	4,07ддд (9,6)
H-3 (J _{3,4})	5,45дд (10,0)	5,17м	5,20дд (9,6)	5,48дд (10,0)	5,23дд (9,6)	5,21дд (9,6)	5,20дд (9,9)	5,23дд (9,6)	5,46дд (9,6)
H-4 (J _{4,5})	5,14дд (10,0)	5,17м	4,91дд (9,6)	5,12дд (10,0)	4,92дд (9,2)	4,99дд (9,2)	4,97дд (9,3)	4,94дд (9,2)	5,16дд (9,2)
H-5 (J _{5,6a} ; J _{5,6b})	3,83ддд (2,0; 5,6)	3,87ддд (2,4; 5,2)	3,89ддд (2,4; 5,2)	3,99ддд (2,4; 4,8)	4,02ддд (2,4; 5,2)	4,21м	4,15м	4,07ддд (2,0; 5,2)	3,93ддд (2,0; 5,2)
H-6ab (J _{6a,6b})	4,20дд, 4,28дд (12,0)	4,20дд, 4,35дд (12,0)	4,06д, 4,21дд (12,0)	4,21м	4,05дд, 4,22дд (12)	4,11дд, 4,22дд (12)	4,09дд, 4,22дд (12)	4,03дд, 4,20дд (12)	4,09дд, 4,27дд (12)
NAc, OAc	1,98с, 2,05с, 2,06с, 2,09с	1,97с, 2,08с, 2,10с (6H)	1,94с, 1,99с, 2,00с (6H)	1,95с, 2,05с, 2,06с, 2,08с	1,79с, 1,96с, 2,00с, 2,02с	1,78с, 1,97с, 2,02с, 2,03с	1,77с, 1,96с, 2,00с, 2,01с	1,79с, 1,98с, 2,01с, 2,03с	1,96с, 2,06с, 2,08с (6H)
NH (J _{2,NH})	5,75д (8,8)	5,92д (8,0)	8,02м	5,87д (8,4)	8,06д (9,2)	8,13д (8,8)	8,11д (9,3)	7,97д (9,2)	5,88д (8,8)
CH _{аром.}	7,16м, 7,36с	6,93т, 6,97д, 8,29с	6,93д, 7,48д	7,32дд, 7,45т, 7,87т, 7,92д	6,89с, 7,03с, 7,05д	7,19т, 7,32д, 7,51т, 7,97м, 8,02д, 8,86д	7,18т, 7,22д, 7,49д, 7,61дд, 8,01т, 8,02д, 8,44дт, 8,82д, 9,28с	7,08д, 7,81д, 7,93д, 8,78д	7,07д, 7,42м, 7,65м, 7,99д
R	-	2,27с, 8,45д	1,78с, 9,80уc	-	1,83д, 3,76с, 6,22дд, 6,36дд	7,81д, 7,98д	7,84д, 7,95д	7,70д, 7,76д	7,51д, 7,81д

Для соединений **7, 10, 17, 25-28** - растворитель ДМСО-d₆; для остальных соединений - CDCl₃; **7, 8, 11, 13, 14, 16-19, 24, 26, 28, 29** - рабочая частота прибора 400 МГц, для остальных арилгликозидов - 300 МГц

Выходы и физико-химические характеристики приведены в табл. 3. Полнота удаления защитных групп и чистота полученных веществ контролировалась ¹H ЯМР спектроскопией (табл. 4) и ТСХ.

Биологическую активность синтезированных веществ **32-61** определяли путем изучения их способности ингибировать биолюминесценцию светящихся бактерий в 18-часовом тесте (хроническое действие, рис. 2-4).

По влиянию на биолюминесценцию изученные соединения можно разделить на три семейства.

Первое составили глюкозаминиды, подавлявшие люминесценцию хотя бы в одной из исследованных доз, не менее чем на 50%. К этой группе относятся арилгликозиды **40, 44, 45, 48-50, 52, 54, 55, 58-60** (рис. 2).

Второе семейство представлено производными **35, 38, 43, 46, 61**, не оказывающими существенного влияния на бактериальную люминесценцию (рис. 3).

Третье семейство составили гликозиды, преимущественно активирующие люминесценцию — **32-34, 36, 37, 39, 41, 42, 47, 51, 53, 56, 57** (рис. 4).

По-видимому, причины ингибирования, активации или отсутствия влияния на бактериальную

люминесценцию исследованных соединений достаточно многообразны, однако на основе анализа структурных особенностей исследованных гликозидов можно сделать некоторые выводы.

Фактор липофильности (ClogP, табл. 5). Для галогензамещенных арилгликозидов **41-45** действие на светящиеся бактерии являлось функцией липофильности. Менее липофильные монохлорпроизводные **41, 42** (ClogP 1,07) активировали биолюминесценцию, *n*-бромпроизводное **43** (ClogP 1,46) практически не влияло на бактериальный рост и биолюминесценцию, а более липофильные производные *n*-иодфенилгликозид **44** (ClogP 1,72) и 2,4-дихлорфенилгликозид **45** (ClogP 1,84) оказывали ингибирующее действие.

В группе формилфенилгликозидов **49-51** рост и люминесценцию также ингибируют производные с большей липофильностью (**49, 50**, ClogP 0,17), тогда как положение формильной группы в ароматическом ядре не влияет на бактерицидную активность.

Бактерицидная активность является функцией липофильности и для двух структурно близких глюкозаминидов **37** (ClogP 0,29) и **55** (ClogP 1,44).

Таблица 3

Физико-химические константы гликозидов 32-61

Соединение	Выход, %	[α] ₅₄₆	Т.пл., °С	Литературные данные			
				Выход, %	[α] ₅₄₆	Т.пл., °С	лит. источник
32	87	-100° (с 1,0; ДМСО)	234-235	-	-	244-246	[165]
33	91	+19° (с 1,0; ДМСО)	236-237	89	+19° (с 1,0; СН ₃ ОН)	236-237	[2]
34	82	-13° (с 1,0; ДМСО)	223-225				
35	86	-15° (с 1,0; ДМСО)	214-216				
36	94	-8° (с 1,0; ДМСО)	249				
37	86	-6° (с 1,0; ДМСО)	220-221				
38	88	-4° (с 1,0; ДМСО)	205-208				
39	91	-2° (с 1,0; ДМСО)	215-218				
40	90	-6° (с 1,0; ДМСО)	218-220				
41	93	-44° (с 1,0; ДМСО)	221-223				
42	92	-4° (с 1,0; ДМСО)	206-208				
43	84	-4° (с 1,0; ДМСО)	246-248				
44	88	-6° (с 1,0; ДМСО)	216-218				
45	87	-35° (с 1,0; ДМСО)	222-224				
46	92	-75° (с 1,0; ДМСО)	207-209				
47	90	+2° (с 1,0; ДМСО)	236-237	237-238	-	[166]	
48	97	-29° (с 1,0; ДМСО)	193-196				
49	94	-29° (с 1,0; ДМСО)	174-177				
50	85	-4° (с 1,0; ДМСО)	187-189				
51	89	-23° (с 1,0; ДМСО)	190-191				
52	93	-46° (с 1,0; ДМСО)	201-204	205-207			[166]
53	87	-2° (с 1,0; ДМСО)	224-225	224-225			[165]
54	91	-27° (с 1,0; ДМСО)	141-143				
55	81	-15° (с 1,0; ДМСО)	232-234				
56	90	-138° (с 1,0; ДМСО)	226-227				
57	93	-123° (с 1,0; ДМСО)	216-218				
58	94	+27° (с 1,0; ДМСО)	208-210				
59	92	+13° (с 1,0; ДМСО)	175-178				
60	94	-13° (с 1,0; ДМСО)	191-193				
61	91	-38° (с 1,0; ДМСО)	125-127				

Таблица 4

¹H ЯМР спектры арилгликозидов 32-61

Соединение	Протоны, ХС (м.д.), мультиплетность и КССВ (J _{HH} , Гц)					
	H1 (J _{1,2})	ОН	NAc	NH (J _{NH,2})	CH _{аром}	R
1	2	3	4	5	6	7
32	4,98д (8,4)	4,70ус, 5,17ус	1,79с	8,10д (8,1)	7,17д, 7,49м, 7,85д	-
33	5,14д (9,3)	4,63т, 5,08д, 5,12д	1,82с	7,80д (8,4)	7,17д, 7,37т, 7,41ус, 7,47т, 7,84д	-
34	4,94д (8,0)	4,49т, 4,94д, 4,99д	1,82с	7,73д (8,8)	6,79м, 7,16т	2,29с
35	4,95д (8,4)	4,67т, 5,09д, 5,13д	1,82с	7,82д (8,8)	6,54с, 6,55д, 6,59д, 7,19т	3,73с
36	4,81д (8,4)	4,60т, 5,03д, 5,07д	1,81с	7,79д (9,0)	6,83д, 6,91д	3,69с
37	5,06д (8,8)	4,63т, 5,08д, 5,11д	1,81с	7,82д (8,8)	7,13д, 7,25д, 7,39с	3,73с (OMe), 3,79с (OMe), 6,60д (-CH=), 7,62д (=CH-COOMe)
38	4,91д (8,8)	4,51т, 4,89д, 4,96д	1,81с	7,73д (8,8)	6,88д, 7,09д	0,76т, 1,17д, 1,56к, 2,56м
39	4,92д (8,4)	4,63т, 5,08д, 5,12д	1,82с	7,81д (8,8)	6,89д, 7,30д	3,36с (9H)

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
40	4,83д (8,4)	4,69ус, 5,27ус	1,80с	7,86д (9,0)	6,93т, 7,13м	3,25м (CH ₂ -CH=), 4,97дд (CH ₂ =), 5,86м (-CH=)
41	4,95д (8,7)	4,65т, 5,07д, 5,12д	1,80с	7,78д (8,4)	7,03м, 7,27с, 7,28д, 7,40д	-
42	4,96д (8,8)	4,64т, 5,12д, 5,15д	1,82с	7,83д (8,8)	7,00д, 7,35д	-
43	4,96д (8,0)	4,65т, 5,11д, 5,14д	1,82с	7,82д (9,2)	6,94д, 7,47д	-
44	4,95д (8,8)	4,68ус, 5,26ус	1,81с	7,85д (8,8)	6,81д, 7,61д	-
45	4,96д (8,8)	4,69т, 5,14д, 5,18д	1,82с	7,70д (9,2)	7,31д, 7,38д, 7,59с	-
46	4,75д (8,7)	4,67т, 5,15д, 5,21д	1,88с	8,07д (8,4)	6,97м, 7,09д, 8,24д	2,17с, 8,52с
47	4,88д (8,4)	4,61т, 5,04д, 5,08д	1,81с	7,80д (9,0)	6,90д, 7,46д	2,00с, 9,82с
48	5,11д (8,8)	4,52т, 5,04д, 5,07д	1,84с	7,79д (8,8)	7,43д, 7,58т, 7,74т, 7,87д	-
49	5,01д (8,8)	4,71т, 5,18д, 5,23д	1,81с	7,90д (8,8)	7,17т, 7,32д, 7,68м	10,27с
50	5,16д (8,0)	4,68ус, 5,23ус	1,82с	7,86д (8,0)	7,15д, 7,88д	9,90с
51	5,18д (8,0)	4,44т, 4,95д, 4,98д	1,80с	7,76д (8,0)	7,25д, 7,38с, 7,47д	3,84с
52	4,95д (8,4)	4,66т, 5,08д, 5,15д	1,81с	7,70д (9,2)	7,09т, 7,22д, 7,50т, 7,53д	3,77с
53	5,12д (8,8)	4,66т, 5,14д, 5,17д	1,82с	7,85д (9,2)	7,07д, 7,93д	2,54с
54	5,89д (8,0)	4,65ус, 5,03ус, 5,16ус	1,90с	7,90д (8,4)	7,40д, 7,60м, 7,69т, 7,75д, 8,30д	3,95с
55	4,94д (8,4)	4,63т, 5,07д, 5,11д	1,81с	7,81д (8,8)	6,34д, 6,86д, 7,01с	1,83д (Me), 3,75с (OMe), 6,20дд (=CH-Me), 7,05д (-CH=)
56	5,03д (8,4)	4,66т, 5,11д, 5,16д	1,79с	7,83д (8,7)	7,12т, 7,46т, 7,97м, 8,84д	7,80д, 7,96д (CH=CH)
57	5,02д (8,7)	4,65т, 5,09д, 5,15д	1,79с	7,83д (9,0)	7,12т, 7,27д, 7,47т, 7,61м, 8,45д, 8,83ус, 9,29ус	7,86д, 7,97д (CH=CH)
58	5,10д (8,4)	4,68т, 5,18ус, 5,20ус	1,83с	7,85д (9,2)	7,06д, 7,90д, 8,00д, 8,85д	7,80с (2H, CH=CH)
59	5,16д (8,4)	4,64т, 5,09д, 5,14д	1,82с	7,87м	7,11д, 7,45м, 7,87м, 8,16м	7,72д, 7,95д (CH=CH)
60	5,07д (8,4)	4,68ус, 5,24ус	1,83с	7,86д (8,8)	7,01м, 7,10т, 7,18с, 7,35д, 7,59д, 7,81д	2,94м, 3,54м (4H, -CH ₂ -CH ₂), 8,53т (1H, -CONH-), 10,83ус (1H, NHиндол)
61	5,13д (8,4)	4,54ус, 5,24ус	1,90с	8,03д (8,1)	6,95т, 7,03т, 7,13с, 7,16д, 7,30д, 7,43т, 7,73д, 8,02д	2,96м, 3,52м (4H, -CH ₂ -CH ₂ -), 8,20т (1H, -CONH-), 10,66ус (1H, NHиндол)

Растворитель - ДМСО-d₆. Для соединений **32, 33, 36, 40, 41, 46, 47, 56, 57** рабочая частота прибора - 300 МГц.

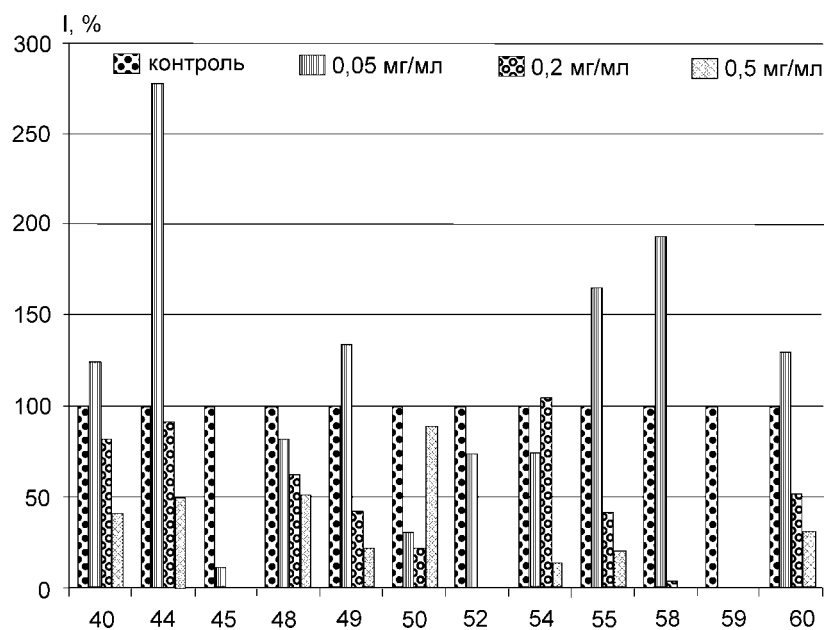


Рис. 2. Влияние гликозидов 40, 44, 45, 48-50, 52, 54, 55, 58-60 на интенсивность бактериальной люминесценции в тесте хронической токсичности в различных концентрациях.

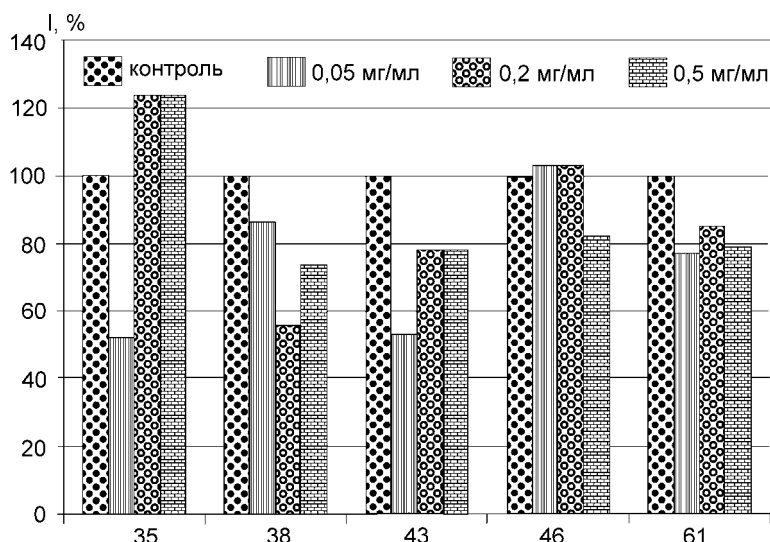


Рис. 3. Влияние производных 35, 38, 43, 46, 61 на бактериальную люминесценцию в тесте хронической токсичности в различных концентрациях.

Ингибитором биолюминесценции является более липофильное производное 55.

Для гликозидов халконов 56-59 наблюдается зависимость бактерицидной активности от взаимного расположения моносахаридного остатка и агликонной части молекулы. *o*-Замещенные производные 56, 57 являются активаторами люминесценции, а *n*-замещенные 58, 59 — сильными ингибиторами. При этом липофильность соединений не влияет на их активность.

Аналогичная зависимость отмечена и для изомерной пары 60 и 61. При одинаковой липофильности (ClogP 1,47), триол 61 ингибировал биолюминесценцию незначительно, тогда как для *n*-производного 60 обнаружена заметная ингибирующая активность.

В ряду нафтилгликозидов 32, 33, 54 при одинаковой липофильности, ингибирующей активностью обладал только гликозид 54, что, по-видимому, связано с наличием 2-метоксикарбонильной группы, поскольку его структурный аналог 33 является активатором роста бактерий. Отметим, что соединение 52, так же несущее метоксикарбонильную группу, ингибирует рост бактерий.

Таким образом, налицо многофакторность влияния структуры глюкозаминидов на рост и биолюминесценцию *Photobacterium leiognathi*. Полученные экспериментальные данные позволяют обоснованно утверждать, что направленность влияния — ингибирование, активация или отсутствие воздействия на бактериальные клетки исследованных соединений, связана с липофильностью,

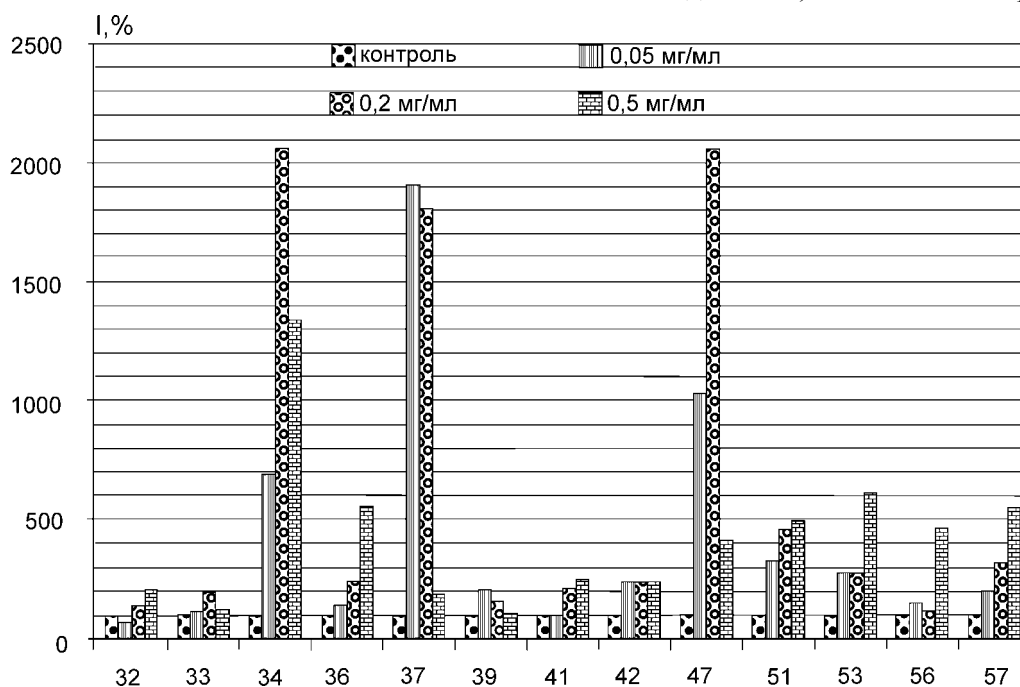


Рис. 4. Активация люминесценции арилглюкозаминидами 32-34, 36, 37, 39, 41, 42, 47, 51, 53, 56, 57 в тесте хронической токсичности в различных концентрациях.

Таблица 5

Сравнение липофильности (ClogP) и влияния на биолюминесценцию глюкозамидов 32-61

Номер соединения	ClogP*	Влияние на биолюминесценцию**
32	1,62	А
33	1,62	А
54	1,61	СИ
34	0,95	А
35	0,54	НВ
36	0,54	А
37	0,29	А
38	2,41	НВ
39	2,28	А
40	1,53	И
41	1,07	А
42	1,07	А
43	1,46	НВ
44	1,72	И
45	1,84	СИ
46	-0,96	НВ
47	-0,96	А
48	0,50	И
49	0,17	И
50	0,17	И
51	-0,16	А
52	0,44	И
53	0,19	А
54		СИ
55	1,44	И
56	0,83	А
57	0,83	А
58	0,83	СИ
59	2,24	СИ
60	1,47	И
61	1,47	НВ

* - рассчитан с помощью программы ChemDraw Ultra;

** А - активирование роста бактерий и биолюминесценции; И - ингибирование роста бактерий и биолюминесценции (I = 11-50%); СИ - сильное ингибирование роста бактерий и биолюминесценции (I < 11%); НВ - отсутствие влияния на рост бактерий и биолюминесценцию.

пространственными и электронными особенностями строения гликозидов, в первую очередь, агликонной части молекулы.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП-1, величину угла оптического вращения на поляриметре Polamat-A (длина волны λ 546 нм, 20-22°C). Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian Mercury-400 (400 МГц) и Varian VXR-300

(300 МГц), для растворов в DMSO- d_6 , внутренний стандарт Me $_4$ Si.

ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ ("Сорбполимер", Россия), элюент: бензол — этанол, 10:1, бутанол — уксусная кислота — вода, 3:1:1. Зоны веществ обнаруживали обработкой пластинок 2-5% раствором серной кислоты в пропанол-2, с последующим нагреванием при 250-300°C. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Ацетонитрил кипятили над оксидом фосфора (V), фракционировали, кипятили над свежепрокаленным карбонатом калия, перегоняли, дистилят фракционировали с колонкой Вигре. Сухой K $_2$ CO $_3$ получали прокаливанием (5 ч) при 340-360°C, тщательно измельчали и фракционировали, используя сита с размером пор 140 мкм.

Использовали *m*-крезол, 4-метоксифенол, 2-гидроксифенол, 4-гидроксифенол, *трет*-бутилфенол, *n*-хлорфенол, *o*-хлорфенол, 2,4-дихлорфенол, *n*-ацетаминофенол, ванилин, 4-гидроксиацетофенол, *o*-аллилфенол, 2-метокси-4-(пропен-1-ил)фенол, метанол, 1-гидрокси-2-нафтоиную кислоту, салициловую кислоту, *o*-аминофенол, 15-краун-5 (Merck); α -нафтол, β -нафтол, феруловую кислоту (Реахим), *m*-нитроанилин (Lancaster), *N*-ацетилглюкозамин, 3-ацетилпиридин, 4-ацетилпиридин, *n*-бромфенол, *n*-йодфенол (Acros), *втор*-бутилфенол, *m*-метоксифенол (Aldrich).

По литературным методикам получены 2-ацетаминофенол [50], *m*-нитрофенол, метил 4-гидрокси-3-метоксициннамат [51]. (*E*)-3-(2-гидроксифенил)-1-(пиридин-3-ил)пропен-2-он-1, (*E*)-3-(2-гидроксифенил)-3-(пиридин-4-ил)пропен-2-он-1, (*E*)-3-(4-гидроксифенил)-1-(пиридин-4-ил)пропен-2-он-1, (*E*)-1-(4-гидроксифенил)-3-фенилпропен-2-он-1 синтезированы, как описано в [52].

Общая методика гликозилирования. Смесь 0,500 г (1,370 ммоль) α -D-глюкопиранозилхлорида **1** [53], 0,189 г (1,370 ммоль) безводного K $_2$ CO $_3$, 1,370 ммоль соответствующего фенола и 0,060 г (0,274 ммоль) 15K5 в 15 мл сухого CH $_3$ CN перемешивали при 25°C до полной конверсии субстрата (ТСХ, сравнение с соединениями-свидетелями). По окончании процесса твердую фазу отделяли фильтрованием, осадок промывали на фильтре ацетонитрилом (3x5 мл), который далее удаляли при пониженном давлении на ротормном испарителе при температуре бани не выше 40°C. Гликозиды **4, 5, 7-11, 13-18, 25-29** выделяли кристаллизацией из пропанола-2 или этанола. По этой методике получены:

- (нафтил-1)-2-ацетамино-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксифенол- β -D-глюкопиранозид **2**;
- (*m*-толил)-2-ацетамино-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксифенол- β -D-глюкопиранозид **4**;
- (3-метоксифенил)-2-ацетамино-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксифенол- β -D-глюкопиранозид **5**;
- метил-[4-(2-ацетамино-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксифенол- β -D-глюкопиранозилокси)-3-метокси]циннамат **7**;

- 4-*втор*-бутилфенил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозид **8**;
 - 4-*трет*-бутилфенил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозид **9**;
 - *o*-аллилфенил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозид **10**;
 - (2-хлорфенил)-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозид **11**;
 - (4-бромфенил)-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозид **13**;
 - (4-йодфенил)-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозид **14**;
 - (2,4-дихлорфенил)-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозид **15**;
 - (2-ацетамидофенил)-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозид **16**;
 - (4-ацетамидофенил)-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозид **17**;
 - (3-нітрофенил)-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозид **18**;
 - (2-метокси-4-пропен-1-іл)фенил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозид **25**;
 - 3-[2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-1-(піридин-3-іл)пропен-2-он-1 **26**;
 - 3-[2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-1-(піридин-4-іл)пропен-2-он-1 **27**;
 - 3-[4-(2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-1-(піридин-4-іл)пропен-2-он-1 **28**;
 - 3-[4-(2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-1-фенилпропен-2-он-1 **29**.
- Общая методика дезацетилювання.** К раствору или суспензии ацетатов **2-31** в сухом метаноле (10 мл на 1 ммоль исходного гликозида) добавили 0,5 мл 0,1 н. раствора метилата натрия в метаноле. Через 12 ч (ТСХ) выпавший осадок отфильтровали, промыли холодным метанолом. Маточный раствор нейтрализовали катионитом КУ-2 (H⁺), смолу отфильтровали, фильтрат упарили и добавлением эфира получили дополнительную порцию кристаллов. Выходы и физико-химические характеристики триолов **32-61** приведены в табл. 3. Получены:
- (нафтил-1)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **32**;
 - (нафтил-2)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **33**;
 - (*m*-толил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **34**;
 - (3-метоксифенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **35**;
 - (4-метоксифенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **36**;
 - метил-[4-(2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозилокси)-3-метокси]-циннамат **37**;
 - 4-*втор*-бутилфенил-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **38**;
 - 4-*трет*-бутилфенил-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **39**;
 - *o*-аллилфенил-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **40**;
 - (2-хлорфенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **41**;
 - (4-хлорфенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **42**;
 - (4-бромфенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **43**;
 - (4-йодфенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **44**;
 - (2,4-дихлорфенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **45**;
 - (2-ацетамидофенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **46**;
 - (4-ацетамидофенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **47**;
 - (3-нітрофенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **48**;
 - (2-формилфенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **49**;
 - (4-формилфенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **50**;
 - (2-метокси-4-формилфенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **51**;
 - (2-метоксикарбонилфенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **52**;
 - (4-ацетилфенил)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **53**;
 - (2-метоксикарбонилнафтил-1)-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **54**;
 - (2-метокси-4-пропен-1-іл)фенил-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозид **55**;
 - 3-[2-(2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-1-(піридин-3-іл)пропен-2-он-1 **56**;
 - 3-[2-(2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-1-(піридин-4-іл)пропен-2-он-1 **57**;
 - 3-[4-(2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-1-(піридин-4-іл)пропен-2-он-1 **58**;
 - 3-[4-(2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-1-фенилпропен-2-он-1 **59**;
 - *N*-[2-(1H-индол-3-іл)этил]-4-(2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозилокси)]-бензамид **60**;
 - *N*-[2-(1H-индол-3-іл)этил]-2-(2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозилокси)]-бензамид **61**.
- Методика исследования влияния гликозидов на бактериальную люминесценцию**
- В работе были использованы морские светящиеся бактерии *Photobacterium leiognathi* Sh1. (выделенные из Азовского моря) из коллекции Крымского медицинского университета им. С.И.Геор-

гиевского. Интенсивность биолюминесценции измеряли с помощью люцинометра БЛМ 8801 (СКТБ Наука, Красноярск). При изучении острого действия пробы содержали 0,9 мл 3% NaCl, 5-100 мкл раствора вещества (исходная концентрация — 5 мг/мл) и 50-100 мкл разведенной бактериальной суспензии. Конечная концентрация бактерий в пробе составляла $5 \cdot 10^5$ кл/мл. При изучении хронического действия в пробы дополнительно вводили ростовую среду (конечное разведение 1:10) и проводили инкубацию 16-18 ч при 30°C. Действие веществ оценивали в % как $I = I_1/I_0 \cdot 100$, где I_1 — интенсивность биолюминесценции после воздействия, а I_0 — интенсивность бактериальной биолюминесценции до воздействия исследуемого вещества. Ингибиторами считали вещества, снижающие биолюминесценцию (на 50% и более), активаторами — вещества, повышающие биолюминесценцию, индифферентными — вещества, не влияющие на бактериальную биолюминесценцию, или действие которых неоднозначно.

Выводы

1. Приведенные примеры наглядно продемонстрировали преимущества предложенного нами способа построения арил-*O*-β-гликозидной связи по-сравнению с подходами, описанными в литературе. Катализируемый КЭ процесс не предполагает использования избытка реагента, исполь-

зованное основание — безводный K_2CO_3 обеспечивает возможность глюкозаминилирования фенолов, содержащих как электронодонорные, так и электронакцепторные заместители, в том числе двухатомные фенолы, а также *o*- и *n*-ацетаминофенолы, которые согласно литературным данным в системе “жидкость — жидкость” не гликозилируются.

2. Ингибирование роста и биолюминесценции морских светящихся бактерий зависит от следующих структурных особенностей исследованных соединений:

- фактор липофильности играет существенную роль в реализации бактерицидной активности только внутри групп структурно близких глюкозаминидов. Использовать исключительно значение *ClogP* для предсказания возможного бактерицидного действия без учета структурных особенностей агликонной части глюкозаминидов невозможно;
- для арилгликозидов, несущих объемный заместитель, связанный с ароматическим ядром (**56-61**), ингибиторами роста бактерий и биолюминесценции являются только *para*-изомеры;
- проявлению биоцидных свойств способствует присутствие в агликоне следующих функциональных групп: нитро, карбонильной, метоксикарбонильной, йод, дихлор, непредельного радикала.

Литература

1. Jensen K.J. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* — 2002. — №1. — P. 2219-2233.
2. Paul S., Jayaraman N. // *Carbohydr. Res.* — 2007. — Vol. 342, №10. — P. 1305-1314.
3. Osborn H.M.I. *Carbohydrates.* — Oxford: Academic Press, 2003. — 430 p.
4. Iversen T., Johansson R. // *Synthesis.* — 1979. — №10. — P. 823-824.
5. Huchel U., Schmidt Ch., Schmidt R.R. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №52. — P. 9457-9460.
6. Gervay J., Hadd M.J. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62. — P. 6961-6967.
7. Бочков А.Ф., Афанасьев В.А., Заиков Г.Е. *Образование и расщепление гликозидных связей.* — М.: Наука, 1978. — 180 с.
8. Пат. США 5874548. <http://patft.uspto.gov/netahtml/search-bool.html>.
9. Dess D., Kleine H., Weinderg D. et al. // *Synthesis.* — 1981. — №11. — P. 883-885.
10. Kleine H., Weinberg D., Kaufman R., Sidhu R. // *Carbohydr. Res.* — 1985. — Vol. 142, №2. — P. 333-337.
11. Павлов А.Е., Соколов В.М., Захаров В.И. // *ЖОХ.* — 2001. — Т. 71, №11. — С. 1915-1919.
12. Roy R., Tropper F. // *Synth. Commun.* — 1990. — Vol. 20, №14. — P. 2097-2102.
13. Roy R., Tropper F. // *Can. J. Chem.* — 1991. — Vol. 69, №5. — P. 817-821.
14. Kleine H., Sidhu R. // *Carbohydr. Res.* — 1988. — Vol. 182, №2. — P. 307-312.
15. Pistia-Brueggeman G., Hollingsworth R.I. // *Carbohydr. Res.* — 2003. — Vol. 338, №5. — P. 455-458.
16. Lewis P.T., Wahala K. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39. — P. 9559-9562.
17. Lewis P.T., Wahala K. // *Molecules Online.* — 1998. — №2. — P. 137-139.
18. Чупахина Т.А., Курьянов В.О. // *Ученые записки Симферопольского государственного университета.* — 1998. — №5 (44). — С. 192-198.
19. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *Биоорг. химия.* — 2001. — Т. 27, №6. — С. 434-438.
20. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чупахина Т.А. и др. // *ХПС.* — 2002. — №2. — С. 125-128.
21. Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // *Ukrainian-Polish-Moldavian Symposium on Supramolecular Chemistry.* — Kyiv, 2003. — С. 64-66.
22. Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // *Биоорг. химия.* — 2004. — Т. 30, №3. — С. 334-336.
23. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чупахина Т.А. и др. // *Научно-практический семинар “Поиск и разработка сердечно-сосудистых средств”.* — Алушта, 2001. — С. 21-24.
24. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *ХПС.* — 2001. — №1. — С. 35-38.

25. Курьянов В.О., Прискока У.С., Чупахина Т.А. и др. // Тр. III Междунар. конф. "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов" (Черноголовка). — М.: ICSPF, 2006. — Т. I. — С. 332-336.
26. Курьянов В.О., Чупахина Т.А. // Ученые записки Таврического национального университета. — 2005. — Т. 18(58), №2. — С. 120-124.
27. Пат. 9082 України №20041210441. Опубл.: 15.09.2005. — Бюл. №9. — 3 с.
28. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Котляр С.А., Чирва В.Я. // ЖОФХ. — 2007. — Т. 5, вип. 4 (20). — С. 44-48.
29. Barker S.A., Plevy R.G., Simmonds R.G., Stacey M. // Tetrahedron. — 1966. — Vol. 22. — Suppl. №8. — Part 2. — P. 611-619.
30. Arita H., Sugita K., Nomura A. et al. // Carbohydr. Res. — 1978. — Vol. 62, №1. — P. 143-154.
31. Arita H., Kawanami J. // J. Biochem. — 1980. — Vol. 88, №5. — P. 1399-1406.
32. Sugita K., Arita H., Sato K., Kawanami J. // Biochim. Biophys. Acta. — 1979. — Vol. 552, №3. — P. 404-412.
33. Sugita K., Arita H., Kawanami J., Sato K. // J. Gen. Virol. — 1979. — Vol. 45, №1. — P. 249-251.
34. Arita H., Sugita K., Sato K. et al. // Chem. Pharm. Bull. — 1981. — Vol. 29, №10. — P. 2928-2933.
35. Jizomoto H., Arita H., Sugita K. et al. // J. Biochem. — 1980. — Vol. 88, №4. — P. 995-999.
36. Van Boeckel C.A.A., Delbressine L.P.C., Kaspersen F.M. // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. — 1985. — Vol. 104, №10. — P. 259-265.
37. Brockhausen I., Benn M., Bhat S. et al. // Glycoconjugate J. — 2006. — Vol. 23. — P.525-541.
38. Земляков А.Е., Цикалов В.В., Курьянов В.О. и др. // Биоорг. химия. — 2001. — Т. 27, №6. — С. 390-394.
39. Okay O.S., Tolun L., Tufekci V. et al. // J. Environmental Sci. Health, Part A. — 2005. — Vol. 40, №8. — P. 1525-1541.
40. Lee H.J., Villaume J., Cullen D.C. et al. // Biosensors Bioelectronics. — 2003. — Vol. 18. — P. 571-577.
41. Shakila R.J., Jeyasekaran G., Vyla S.A.P., Saravanakumar R. // Ind. J. Microbiology. — 2004. — Vol. 44, №4. — P. 273-276.
42. Nilsson L. // Antimicrobial Agents Chemother. — 1978. — Vol. 14, №6. — P. 812-816.
43. Salisbury V., Pfoestl A., Wiesinger-Mayr H. et al. // J. Antimicrobial Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 829-832.
44. Katsev A.M., Wegrzyn G., Szpilewska H. // J. Basic. Microbiol. — 2004. — Vol. 44, №3. — P. 178-184.
45. Кацев А.М. // Тр. Крым. мед. ин-та. — 2005. — Т. 141, Ч. 4. — С. 22-26.
46. Katsev A.M., Abduramanova E.R., Cherniy P.V. // Таврический мед.-биол. вестник. — 2007. — Т. 10, №3. — С. 153-157.
47. Кацев А.М., Онучина И.Г., Гордиенко А.И., Белоглазов В.А. // Укр. биохим. журн. — 2002. — Т. 74, №6. — С. 103-107.
48. Кацев А.М., Журочко С.М., Горобец С.М. // Тр. Крым. мед. ин-та. — 2005. — Т. 141, Ч. 3. — С. 33-36.
49. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // Биоорг. химия. — 2006. — Т. 32, №6. — С. 615-620.
50. Методы получения химических реактивов и препаратов: В 26 т. / ИРЕА. — М., 1974. — Т. 26. — С. 42-45.
51. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / Пер. с нем. — М.: Химия, 1968. — С. 320.
52. Domínguez J.N., Charris J.E., Lobo G. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 36. — P. 555-560.
53. Horton D., Wolfrom M.L. // J. Org. Chem. — 1962. — Vol. 27, №5. — P. 1794-1800.

Надійшла до редакції 12.05.2008 р.