

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ О-АЛКИЛГИДРАЗИНКАРБОТИОАТОВ

© 2022 г. В. Н. Юсковец^а, Е. П. Ананьева^а, Ю. А. Труханова^{а,*}, Н. М. Чернов^а,
И. П. Яковлев^а, Г. В. Ксенофонтова^а

^а Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
ул. Профессора Попова 14/А, Санкт-Петербург, 197376 Россия
*e-mail: truhanova.yuliya@pharminnotech.com

Поступило в редакцию 25 мая 2022 г.
После доработки 30 июня 2022 г.
Принято к печати 2 июля 2022 г.

Однореакторным способом из первичных спиртов с выходами 38–89% получены О-алкилгидразинкарботиоаты – потенциальные структурные блоки в синтезе гетероциклов и противомикробные средства. Для полученных соединений характерна тион-тиольная таутомерия в растворе. Выполнен экспериментальный скрининг антибактериальной и противогрибковой активности гидразинкарботиоатов, наибольшая активность выявлена в отношении *B. cereus* и *St. aureus*.

Ключевые слова: гидразинкарботиоаты, однореакторный синтез, каскадный синтез, антибактериальная активность, антифунгальная активность

DOI: 10.31857/S0044460X22080030, **EDN:** INZWWY

Гидразинкарботиоаты – полезный в плане синтетических возможностей и биологических исследований класс органических соединений с тремя нуклеофильными центрами. В силу своей высокой реакционной способности эти соединения могут служить структурными блоками в синтезе гетероциклических соединений, обладающих различной биологической активностью [1–3]. Среди немногочисленных сведений об исследовании биологических свойств гидразинкарботиоатов есть информация о проявлении ими противотуберкулезной и противопаразитарной активностей [1,4].

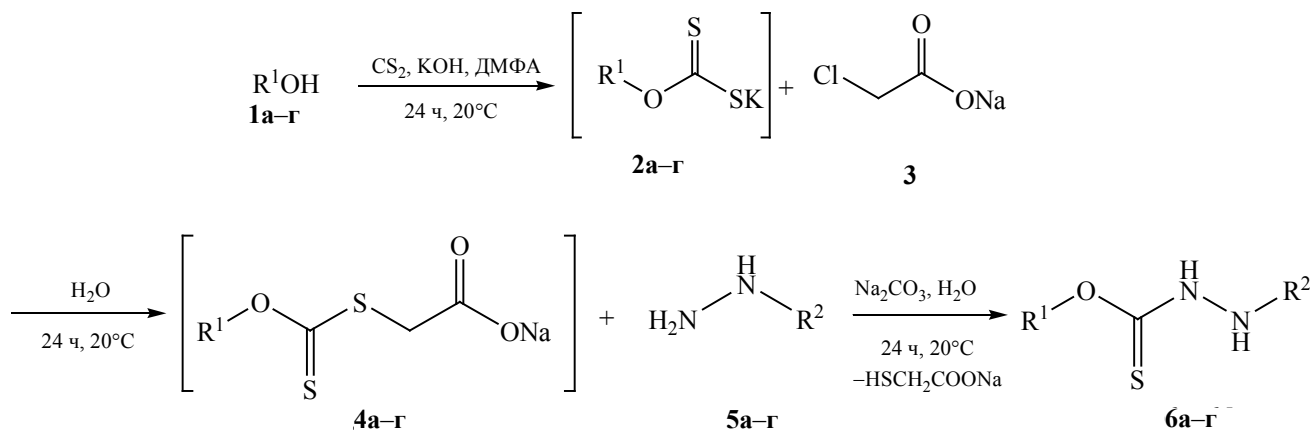
Так как резистентность микроорганизмов к применяемым лекарственным средствам возрастает, количество новых антибактериальных и антифунгальных препаратов снижается, а объемы их потребления увеличиваются [5], поиск новых молекул, обладающих антимикробной активностью, весьма актуален. Среди производных гидразина высокую антимикробную активность проявляют гидразиды [6–9] и тиогидразоны [10–12], поэтому

можно предполагать высокую вероятность антимикробной активности у гидразинкарботиоатов, и нами предпринято усовершенствование метода их синтеза и изучение антимикробной активности.

Гидразинкарботиоаты традиционно получают алкилированием ксантогенатов натрия/калия с последующим ацилированием гидразинов [3]. Сравнительно немногие ксантогенаты коммерчески доступны, остальные необходимо получать из спиртов и сероуглерода [13–15]. Для повышения доступности замещенных О-алкилгидразинкарботиоатов нами предложена каскадная однореакторная схема их синтеза непосредственно из спиртов (схема 1).

На первом этапе первичные спирты **1a–г** вводили в реакцию с сероуглеродом и гидроксидом калия в среде диметилформамида, к полученным алкилксантогенатам калия **2a–г** без выделения их из реакционной смеси добавляли водный раствор хлорацетата натрия **3** и получили промежуточные 2-[(алкоксикарбонотиоил)сульфанил]ацетаты

Схема 1.



1, 2, 4: R¹ = Et (**a**), Bu (**б**), C₁₀H₂₁ (**в**), HO(CH₂)₆ (**г**); **5,** R² = Ph (**a**), 2-CH₃C₆H₄ (**б**), C₆H₄CH₂ (**в**), 4-FPh (**г**); **6,** R¹ = Bu (**a, в**), Et (**б, г**), C₁₀H₂₁ (**д, е**), PhNHNH(C=S)O(CH₂)₆ (**ж**); R² = Ph (**a, д, ж**), 2-CH₃C₆H₄ (**б, в**), Bn (**г**), 4-FPh (**е**).

4a–г. Их последующая реакция с замещенными гидразинами **5a–г** в присутствии карбоната натрия приводит к гидразинкарботиоатам **6a–ж**. Реакции протекают при комнатной температуре без применения дорогостоящих катализаторов. Разработанная технология пригодна для использования первичных одноатомных (R¹OH) и двухатомных (HOR²OH) спиртов с различной длиной цепи (R¹ = этил, бутил, децил; R² = гександиил), с одной стороны, и для различных замещенных фенол- и бензилгидразинов, с другой, выходы гидразинкарботиоатов достигают 89%. Строение полученных соединений подтверждено методами ЯМР на ядрах ¹H и ¹³C и масс-спектрометрии HRMS-ESI.

Соединения **6a–ж** могут находиться в двух таутомерных формах (схема 2), что подтверждается данными спектроскопии ЯМР. В спектрах ЯМР соединения **6a** наблюдается двойной набор сигналов в соотношении 1:1. В спектре ЯМР ¹H проявляются уширенные синглеты при 7.86 и 8.02 м. д., принадлежащие протонам двух групп N²H в двух таутомерах, а также присутствуют сигналы при 10.53 и 10.83 м. д., соответствующие протонам группы SH таутомера **6a'** и группы N¹H таутомера **6a**. Аналогичное расщепление сигналов наблюдается в спектре ЯМР ¹³C. Соотношение таутомеров не для всех соединений одинаково (1:1), в растворе соединения **6г** оно составляет 3:1 с преобладанием N¹H-таутомера, а в растворах соединений **6д–ж** преобладание N¹H-таутомера незначительно (3:2).

Мы выполнили первичный скрининг соединений **6a–ж** в отношении тест-культур *C. albicans*, *C. tropicalis*, *E. coli*, *St. aureus* и *B. Cereus* (табл. 1). При изучении противогрибковой активности полученных соединений установлено, что гидразинкарботиоаты **6a–ж** ингибируют рост дрожжей рода *Candida*, в особенности, *C. albicans*. Наиболее эффективным оказалось соединение **6a**, для которого минимальная цидная концентрация (МСС) находится на одном уровне с препаратом сравнения – флуконазолом (16.0 мкг/мл). Соединения **6б** и **6в** также обладали выраженным противогрибковым действием в отношении *C. albicans*: минимальная ингибирующая концентрация (MIC) 62.5 мкг/мл. Остальные соединения значительно менее активны (MIC 125.0 мкг/мл). В отношении *C. tropicalis* гидразинкарботиоаты проявляли значительно меньший антифунгальный эффект.

Антимикробный эффект соединений **6a–ж** наблюдался в отношении грамположительных бактерий. Они обладали бактериостатическим

Схема 2.

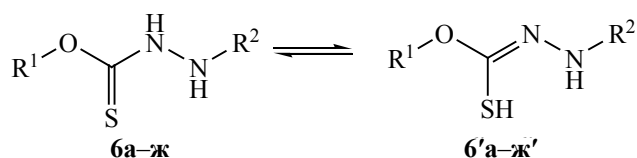


Таблица 1. Противомикробная активность гидразинкарботиоатов **ба–ж**

Соединение	<i>B. cereus</i>		<i>St. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>	
	МСС, мкг/мл	МИС, мкг/мл	МСС, мкг/мл	МИС, мкг/мл	МСС, мкг/мл	МИС, мкг/мл	МСС, мкг/мл	МИС, мкг/мл	МСС, мкг/мл	МИС, мкг/мл
ба	8.0	4.0	31.0	8.0	125.0	62.5	16.0	8.0	62.5	31.0
бб	8.0	4.0	62.5	16.0	125.0	62.5	62.5	31.0	125.0	62.5
бв	8.0	4.0	31.0	8.0	250.0	125.0	62.5	31.0	125.0	125.0
бг	8.0	4.0	62.5	31.0	250.0	125.0	125.0	31.0	125.0	62.5
бд	8.0	4.0	8.0	4.0	250.0	125.0	125.0	31.0	125.0	125.0
бе	62.5	31.0	31.0	16.0	250.0	125.0	125.0	31.0	125.0	62.5
бж	16.0	8.0	8.0	4.0	250.0	125.0	125.0	31.0	125.0	125.0
Флуконазол	–	–	–	–	–	–	16.0	4.0	62.5	31.0
Ванкомицин	16.0	8.0	16.0	8.0	–	–	–	–	–	–

действием в отношении культуры *B. cereus* при концентрациях от 4.0 до 31.0 мкг/мл, а бактерицидное действие проявлялось при увеличении концентрации в 2 раза. Наиболее активны соединения **ба–бд** (МИС 4.0 мкг/мл, МСС 8.0 мкг/мл), их активность выше, чем у препарата сравнения – ванкомицина. В отношении *St. aureus* наибольший антибактериальный эффект проявляли соединения **бд** и **бж**. Полученные соединения не проявляли выраженной антибактериальной активности против грамотрицательной бактерии *E. coli* (МСС в пределах 125.0–250.0 мкг/мл).

Из сопоставления строения синтезированных гидразинкарботиоатов с их антимикробным действием следует, что с увеличением длины алифатической цепи R^1 (с увеличением липофильности) увеличивается активность соединений по отношению к *St. aureus*: цитотоксическая концентрация $c_{цит}$ 62.5 (R^1 = этил), 31.0 (R^1 = бутил), 8.0 мкг/мл (R^1 = децил или гексил). Введение в арильный фрагмент R^2 электроноакцепторного атома фтора (соединение **бе**) приводит к заметному снижению активности в отношении *St. aureus* и *B. cereus*.

Таким образом, нами разработана каскадная однореакторная схема получения О-алкилгидразинкарботиоатов из первичных одноатомных и двухатомных спиртов с выходами до 89%. Впервые с помощью ЯМР спектров зафиксирована тавтомерия гидразинкарботиоатов. Выполнен экспериментальный скрининг антибактериальной и противогрибковой активности гидразинкарботиоатов, выявлено, что наиболь-

шая противомикробная активность (сравнимая с коммерческими противомикробными средствами) наблюдается у О-бутил-2-фенилгидразинкарботиоата.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реактивы и реагенты закуплены у компаний Sigma Aldrich, Scharlau и Fisher Chemical. Температуры плавления определяли капиллярным методом и не корректировали. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance III HD (400.13 и 100.62 МГц соответственно). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) записаны на спектрометре Bruker micrOTOF (ионизация электрораспылением с регистрацией положительных ионов).

Общая методика синтеза соединений ба–ж. К 0.1 моль первичного спирта **1а–г** и 50 мл диметилформамида добавляли 6.2 г (0.11 моль) порошкообразного КОН. Полученную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем быстро по каплям прибавляли 7.2 мл (9.1 г, 0.12 моль) сероуглерода. Смесь слегка разогревалась и приобретала оранжевую окраску. После перемешивания в течение 1 сут при комнатной температуре приливали раствор 11.6 г (0.1 моль) хлорацетата натрия **3** в 150 мл воды. Полученную смесь перемешивали 1 сут, затем добавляли 0.1 моль гидрохлорида арилгидразина **5а–г**, 8.5 г (0.1 моль) гидрокарбоната натрия и перемешивали 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из

гексана. Полученные соединения представляли собой кристаллические вещества, устойчивые на воздухе.

О-Бутил-2-фенилгидразинкарботиоат (6а).

Выход 89%, бесцветные игольчатые кристаллы, т. пл. 71–73°C, R_f 0.50 (гексан–этилацетат, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.73 т (3H, Me, 3J 8.0 Гц, **6'а**), 0.93 т (3H, Me, 3J 8.0 Гц, **6а**), 1.04–1.13 м (2H, CH₂, **6'а**), 1.36–1.50 м (4H, CH₂, **6а, 6'а**), 1.64–1.71 м (2H, CH₂, **6а**), 4.36 т (2H, CH₂, 3J 8.0 Гц, **6а**), 4.42 т (2H, CH₂, 3J 8.0 Гц, **6'а**), 6.65–6.76 м (6H, Ph, **6а, 6'а**), 7.14–7.19 м (4H, Ph, **6а, 6'а**), 7.86 с (1H, N²H, **6'а**), 8.02 с (1H, N²H, **6а**), 10.53 уш. с (1H, SH, **6'а**), 10.83 уш. с (1H, N¹H, **6а**). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.: 0.81 т (3H, Me, J 7.3 Гц, **6'а**), 1.00 т (3H, Me, 3J 7.3 Гц, **6а**), 1.11–1.16 м (2H, CH₂, **6'а**), 1.43–1.49 м (2H, CH₂, **6а**), 1.54–1.58 м (2H, CH₂, **6'а**), 1.74–1.78 м (2H, CH₂, **6а**), 4.46–4.53 м (4H, CH₂, **6а, 6'а**), 5.93 с (1H, N²H, **6'а**), 6.47 с (1H, N²H, **6а**), 6.78–6.99 м (6H, Ph, **6а, 6'а**), 7.23–7.30 м (4H, Ph, **6а, 6'а**), 8.11 уш. с (1H, SH, **6'а**), 8.31 уш. с (1H, N¹H, **6а**). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 14.52, 14.68, 18.61, 19.00, 30.64, 30.82, 70.14, 70.45, 112.40, 112.91, 119.40, 129.24 (2C), 129.28 (2C), 148.50, 149.04, 191.32, 192.43. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 13.81, 13.56, 18.68, 19.08, 30.37, 30.62, 71.47, 72.22, 113.16, 114.14, 121.39, 121.78, 129.27 (4C), 147.08, 147.17, 192.24, 192.33. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 225.1073 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₁₁H₁₆N₂OS: 225.1062).

О-Этил-2-(2-метилфенил)гидразинкарботиоат (6б). Выход 81%, бесцветные игольчатые кристаллы, т. пл. 62–64°C, R_f 0.44 (гексан–этилацетат, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.11 т (3H, Me, 3J 8.0 Гц, **6'б**), 1.30 т (3H, Me, 3J 8.0 Гц, **6б**), 2.13 с (3H, MePh, **6'б**), 2.19 с (3H, MePh, **6б**), 4.39–4.49 м (4H, CH₂, 3J 8.0 Гц, **6б, 6'б**), 6.55–6.73 м (4H, Ph, **6б, 6'б**), 7.00–7.04 м (4H, Ph, **6б, 6'б**), 7.22 с (1H, N²H, **6'б**), 7.53 с (1H, N²H, **6б**), 10.54 уш. с (1H, SH, **6'б**), 11.00 уш. с (1H, N¹H, **6б**). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 14.48, 14.74, 17.65, 66.40, 66.68, 111.45, 111.79, 119.41, 119.71, 122.03, 122.58, 126.92 (2C), 130.48, 130.55, 146.00, 146.44, 191.01, 191.43. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 211.3088 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₁₀H₁₄N₂OS: 211.3087).

О-Бутил-2-(2-метилфенил)гидразинкарбо-

тиоат (6в). Выход 71%, бесцветные игольчатые кристаллы, т. пл. 76–78°C, R_f 0.51 (гексан–этилацетат, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.72 т (3H, Me, 3J 8.0 Гц, **6'в**), 0.93 т (3H, Me, 3J 8.0 Гц, **6в**), 1.03–1.12 м (2H, CH₂, **6'в**), 1.36–1.49 м (4H, CH₂, **6в, 6'в**), 1.65–1.72 м (2H, CH₂, **6в**), 2.13 т (3H, MePh, 3J 8.0 Гц, **6'в**), 2.19 т (3H, MePh, 3J 8.0 Гц, **6в**), 4.33 т (2H, CH₂, 3J 8.0 Гц, **6'в**), 4.43 т (2H, CH₂, 3J 8.0 Гц, **6в**), 6.56–6.73 м (2H, Ph, **6'в**), 6.66–6.73 м (2H, Ph, **6в**), 7.00–7.06 м (4H, Ph, **6в, 6'в**), 7.21 с (1H, N²H, **6'в**), 7.51 с (1H, N²H, **6в**), 10.56 уш. с (1H, SH, **6'в**), 10.99 уш. с (1H, N¹H, **6в**). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 13.86, 14.09, 17.65, 18.63, 19.02, 30.56, 30.79, 70.24, 70.38, 111.40, 111.77, 119.77, 121.94, 122.45, 126.50 (2C), 130.51 (2C), 146.00, 146.61, 191.14, 191.92. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 239.1212 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₁₂H₁₈N₂OS: 239.1218).

О-Этил-2-бензилгидразинкарботиоат (6г).

полученный по общей методике, дополнительно очищали, используя кислотное-основное переосаждение. Соединение **6г** перемешивали в 3 %-ном растворе NaOH, отфильтровывали нерастворимые примеси, фильтрат нейтрализовали уксусной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из гептана. Выход 38%, бесцветные игольчатые кристаллы, т. пл. 80–82°C, R_f 0.33 (гексан–этилацетат, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.24 т (12H, Me, 3J 8.0 Гц, **6г, 6'г**), 3.89 с (2H, CH₂Ph, **6'г**), 3.95 с (6H, CH₂Ph, **6г**), 4.36–4.46 м (8H, Ph, **6г, 6'г**), 7.24–7.39 м (20H, Ph, **6г, 6'г**), 5.31 с (3H, N²H, **6'г**), 5.51 с (1H, N²H, **6г**), 10.07 уш. с (1H, SH, **6'г**), 10.76 уш. с (3H, N¹H, **6г**). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 14.56, 14.73, 54.23, 54.82, 66.08, 66.29, 127.51, 127.68, 128.52, 128.78, 128.97, 129.08, 137.94, 138.56, 188.52, 188.97. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 211.0910 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₁₀H₁₄N₂OS: 211.0905).

О-Децил-2-фенилгидразинкарботиоат (6д).

Выход 84%, бесцветные игольчатые кристаллы, т. пл. 73–75°C, R_f 0.68 (гексан–этилацетат, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.87 т (5H, 3J 8.0 Гц, **6'д, 6д**), 1.02–1.38 м (24H, CH₂, **6'д, 6д**), 1.43–1.50 м (2H, CH₂, **6'д**), 1.64–1.71 м (1.4H, CH₂, **6д**), 4.33 т (12H, CH₂, 3J 8.0 Гц, **6'д**), 4.40 т (1.4H, CH₂, 3J 8.0 Гц, **6д**), 6.63–6.75 м (5H, Ph, **6'д**), 7.15 т (3.4H, Ph, 3J 8.0 Гц, **6д**), 7.87 с (0.7H, N²H, **6е**), 8.02

с (1H, N²H, **6'e**), 10.53 уш. с (1H, SH, **6'e**), 10.82 уш. с (0.7H, N¹H, **6e**). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 14.43, 22.59, 28.57, 28.70, 29.03, 29.19, 29.33, 29.44, 29.48, 31.75, 31.78, 70.36, 70.72, 112.33, 112.88, 119.29, 129.20, 148.52, 149.03, 191.31, 192.42. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 309.2023 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₈N₂OS: 309.2001).

О-Децил-2-(4-фторфенил)гидразинкарботиоат (6e). Выход 80%, бесцветные волокнистые кристаллы, т. пл. 57–59°C, R_f 0.62 (гексан–этилацетат, 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.86 т (5H, ³J 8.0 Гц, **6'e**, **6e**), 0.99–1.36 м (24H, CH₂, **6'e**, **6e**), 1.43–1.50 м (2H, CH₂, **6'e**), 1.65–1.69 м (1.4H, CH₂, **6e**), 4.32 т (2H, CH₂, ³J 8.0 Гц, **6'e**), 4.39 т (1.4H, CH₂, ³J 8.0 Гц, **6e**), 6.62–6.72 м (5H, Ph, **6'e**), 6.96–7.00 м (3.4H, Ph, **6e**), 7.82 с (0.7H, N²H, **6e**), 8.00 с (1H, N²H, **6'e**), 10.55 уш. с (1H, SH, **6'e**), 10.84 уш. с (0.7H, N¹H, **6e**). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 14.39, 22.58, 25.48, 25.76, 28.57, 28.70, 29.07, 29.19, 29.38, 29.43, 29.48, 31.73, 31.78, 70.40, 70.76, 113.61 д (³J_{CF} 6.0 Гц), 114.22, 115.50 д (²J_{CF} 22.0 Гц), 115.57 д (²J_{CF} 22.0 Гц), 115.72, 115.79, 145.05, 145.63, 155.32 д (¹J_{CF} 233.0 Гц), 155.41 д (¹J_{CF} 233.0 Гц), 157.65, 157.74, 191.28, 192.40. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 327.1802 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₇FN₂OS: 327.1906).

О,О'-Гексан-1,6-диилбис(2-фенилгидразинкарботиоат) (6ж) перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 83%, бесцветные волокнистые кристаллы, т. пл. 120–122°C, R_f 0.62 (гексан–этилацетат, 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.84 м (1.7H, CH₂, **6'ж**, **6ж**), 1.04–1.08 м (1.4H, CH₂, **6'ж**, **6ж**), 1.18–1.22 м (1.4H, CH₂, **6'ж**, **6ж**), 1.29–1.33 м (1.7H, CH₂, **6'ж**, **6ж**), 1.43–1.54 м (1.7H, CH₂, ³J 8.0 Гц, **6'ж**), 1.70–1.73 м (1H, CH₂, **6ж**), 4.23–4.43 м (3.4H, CH₂, **6'ж**), 4.23–4.44 м (2.8H, CH₂, **6'ж**, **6ж**), 4.43 т (1H, CH₂, ³J 8.0 Гц, **6ж**), 6.62–6.76 м (7.7H, Ph, **6'ж**), 7.12–7.19 м (5H, Ph, **6ж**), 7.88 с (1H, N²H, **6ж**), 8.01 с (0.7H, N²H, **6'ж**), 8.04 с (0.7H, N²H, **6'ж**), 10.53 уш. с (0.7H, SH, **6'ж**), 10.56 уш. с (0.7H, SH, **6'ж**), 10.83 уш. с (1H, N¹H, **6ж**). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 25.13, 24.93, 25.29, 25.51, 28.56, 28.70, 70.30, 70.66, 112.36, 112.90, 119.44, 129.21, 129.28, 148.51, 149.01, 191.29, 192.41. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 419.1568 [M + H]⁺ (вычислено для C₂₀H₂₆N₄O₂S₂: 419.1575).

Антимикробную активность гидразинкарботиоатов определяли *in vitro* методом двукратных последовательных разведений в жидких питательных средах с последующим высевом на плотные питательные среды с целью выявления характера противомикробного эффекта (цидного) [16] в отношении следующих тест-микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *B. cereus* ATCC 10702, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida tropicalis* ATCC 66029. Для определения минимальной ингибирующей концентрации соединения в отношении бактерий использовали мясопептонный бульон, в отношении дрожжей – бульон Сабуро. Минимальные цидные концентрации определяли при высеве на соответствующие плотные питательные среды. Рабочие растворы гидразинкарботиоатов готовили в концентрации 1000 мкг/мл в 50%-ном водном растворе ДМСО. Микробная нагрузка – 10⁴ клеток на 1 мл. Испытания проводили в трехкратной повторности.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтетическая часть работы выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения России (№ АААА-А20-120121790030-8). Анализ и антимикробный скрининг соединений выполнены с использованием оборудования Аналитического центра Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета при финансовой поддержке Министерства образования и науки России (проект № 075-15-2021-685).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юсковец Валерий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-725X>

Труханова Юлия Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-4488>

Чернов Никита Максимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1278-8109>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22080030 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. US-5095024-A. (1990). USA.
2. Sandström J. // Acta Chem. Scand. 1960. Vol. 14. N 9. P. 1939.
3. Forsgren B., Sandstrom J. // Acta Chem. Scand. 1960. Vol. 14. N 4. P. 789.
4. Jensen, K. A. // Acta Chem. Scand. 1961. Vol. 15. N 5. P. 1067.
5. Marston H. D., Dixon D. M., Knisely J. M., Palmore T. N., Fauci A. S. // J. Am. Med. Ass. 2016 Vol. 316. N 11. P. 1193. doi 10.1001/jama.2016.11764
6. Pitucha M., Karczmarzyk Z., Swatko-Ossor M., Wysocki W., Wos M., Chudzik K., Ginalska G., Fruzin-ski A. // Molecules. 2019. Vol. 24. N 2. P. 251. doi 10.3390/molecules24020251
7. Turan-Zitouni G., Altıntop M. D., Özdemir A., Demirci F., Mohsen U.A., Kaplancıklı Z.A. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2013. Vol. 28. N 6. P. 1211. doi 10.3109/14756366.2012.723208
8. Brown A.K., Aljohani A.K.B., Alsalem F.M.A., Broadhead J.L., Gill J.H., Lu Y., Sellars J.D. // Molecules. 2020. Vol. 25. P. 2387. doi 10.3390/molecules25102387
9. Eldehna W., Fares M., Abdel-Aziz M., Abdel-Aziz H. // Molecules. 2015. Vol. 20. P. 8800. doi 10.3390/molecules20058800
10. Kumar A., Chaudhary P., Singh R., Kaushik N.K. // Main Group Chem. 2016. Vol. 15. P. 163. doi 10.3233/MGC-150196
11. Mishra A.K., Manav N., Kaushik N.K. // Spectrochim. Acta. (A). 2005. Vol. 61. N 13–14. P. 3097. doi 10.1016/j.saa.2004.11.035
12. Mishra A.K., Mishra S.B., Manav N., Kaushik N.K. // J. Thermal Biol. 2006. Vol. 31. N 8. P. 611. doi 10.1016/j.jtherbio.2006.07.003
13. Almanqur L., Vitorica-yrezabal I., Whitehead G., Lewis D.J., O'Brien P. // RSC Adv. 2018. Vol. 8. N 51. P. 29096. doi 10.1039/C8RA04917C
14. Liebing P., Schmeide M., Kühling M., Witzorke J. // Eur. J. Inorg. Chem. 2020. Vol. 2020 N 25. P. 2428. doi 10.1002/ejic.202000258
15. Alanazi A.M., Alam F., Salhi A., Missous M., Thomas A.G., O'Brien P., Lewis D.J. // RSC Adv. 2019. Vol. 9 N 42. P. 24146. doi 10.1039/C9RA02926E
16. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Грифф и К., 2012. Ч. 1. 944 с.

One-Pot Synthesis and Antimicrobial Activity of *O*-Alkyl Hydrazinecarbothioates

V. N. Yuskovets^a, E. P. Anan'eva^a, Yu. A. Trukhanova^{a,*}, N. M. Chernov^a,
I. P. Yakovlev^a, and G. V. Ksenofontova^a

^a St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia

*e-mail: trukhanova.yuliya@pharminnotech.com

Received May 25, 2022; revised June 30, 2022; accepted July 2, 2022

O-Alkyl hydrazinecarbothioates, which are potential building blocks in the synthesis of heterocycles and antimicrobial agents, were obtained from primary alcohols in 38–89% yields by a one-pot method. The obtained compounds are characterized by thione-thiol tautomerism in solution. An experimental screening for antibacterial and antifungal activity of hydrazinecarbothioates was performed, the highest activity was found against *B. cereus* and *St. aureus* strains.

Keywords: hydrazinecarbothioates, one-pot synthesis, cascade synthesis, antibacterial activity, antifungal activity