

М.В. Стасевич, В.Г. Червецова, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВИХ СУЛЬФЕНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

© Стасевич М.В., Червецова В.Г., Мусянович Р.Я., Новіков В.П., 2005

Одержано та проведено біологічний скринінг нових сульфенільних похідних 1,4-нафтохінону. Виявлено сполуки з високою антибактеріальною, антифунгіцидною, ріст регулюючою активностями з малою та середньою токсичністю. Попереднє комп'ютерне прогнозування за PASS показало доцільність подальших досліджень сполук цього ряду.

It was obtained and carried out biological screening of a new sulfenyl derivatives of 1,4-naphthoquinone. It was find compounds with high antibacterial, antifungal, growth regulative activities with a low and mean toxicity. Previous computer prediction by PASS has shown that the investigation of new compounds of this order is perspective.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Дослідження біологічної активності в області нових біологічно активних сполук з подальшим пошуком серед них лікарських препаратів, фунгіцидів, бактеріальних препаратів та ріст регулюючих речовин, розробка новітніх технологій їх одержання є, безумовно, актуальним завданням сьогодення.

Одним з розділів сучасної органічної та фармацевтичної хімії, що динамічно розвивається, є хімія хіноїдних сполук, в якій важливе місце посідають нафтохінон та його похідні. Сполуки цього класу викликають інтерес завдяки фізіологічним, хімічним, фізико-хімічним властивостям, зокрема здатності до зворотного окисно-відновного процесу, що зумовлює різноманітну високу біологічну активність похідних 1,4-нафтохінону. Використання хінонів у медицині пов'язане з такими їх властивостями, як протизапальна дія, ліполітична та антиоксидантна властивості.

Мета роботи. Біологічний скринінг синтезованих нових сульфенових похідних 1,4-нафтохінону.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Більшість відомих сульфенільних похідних мають широкий спектр біологічної дії та знайшли широке застосування як синтони у виробництві таких препаратів, як фталан, каптан, еупарен, еупарен-М, як радіопротектори у полімерній хімії, у процесах вулканізації тощо.

У зв'язку з особливою цінністю похідних 1,4-нафтохінону та сульфенвмісних сполук безумовний інтерес викликають дослідження з синтезу сполук потенційних лікарських засобів, що будуть містити одночасно сульфенільну та хіноїдну системи. Після появи перших повідомлень [1] про біологічну активність сульфенамідів почали інтенсивно проводитися дослідження в цьому напрямку. Сьогодні опубліковано багато патентів та наукових статей за цією тематикою, частково їх результати проаналізовано в оглядах [2–6]. Основними досягненнями можна вважати відкриття фунгіцидної активності деяких сульфенамідів, розробку технології виробництва та впровадження у сільське господарство високоефективних фунгіцидних препаратів на їх основі. Представниками фунгіцидів є N-трихлорметилтіо-фталамід (фталан), N-трихлорметилтіо-1,2,5,6-тетрагідрофталамід (каптан) [7, 8], еупарен, еупарен-М [8, 9]. Близькими аналогами еупарену та еупарену-М за фунгіцидною дією виявились інші фторвмісними сульфенаміди [10–12]. Порівняно високу фунгіцидну активність мають деякі фосфоровмісні сульфенаміди [10, 13–15] та похідні сульфенілсечовини [16, 17], які також виявляють інсектицидну активність [18]. Гербіцидна, інсектицидна та нематоцидна активність виявлена у N-заміщених піридин-4-сульфенамідів [19] та 2-нітробензолсульфенамідів [20]. Порівняно високу рістрегулюючу активність мають p-бензолзаміщені сульфенаміди [21].

Проведення експерименту. Як вихідні сполуки були використані 2-заміщені-3-хлор-1,4-нафтохінони, одержані з 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону (шлях I на схемі 1). Було модернізовано методику їх одержання, в результаті чого досягнуто збільшення виходів та чистоти продуктів [22].

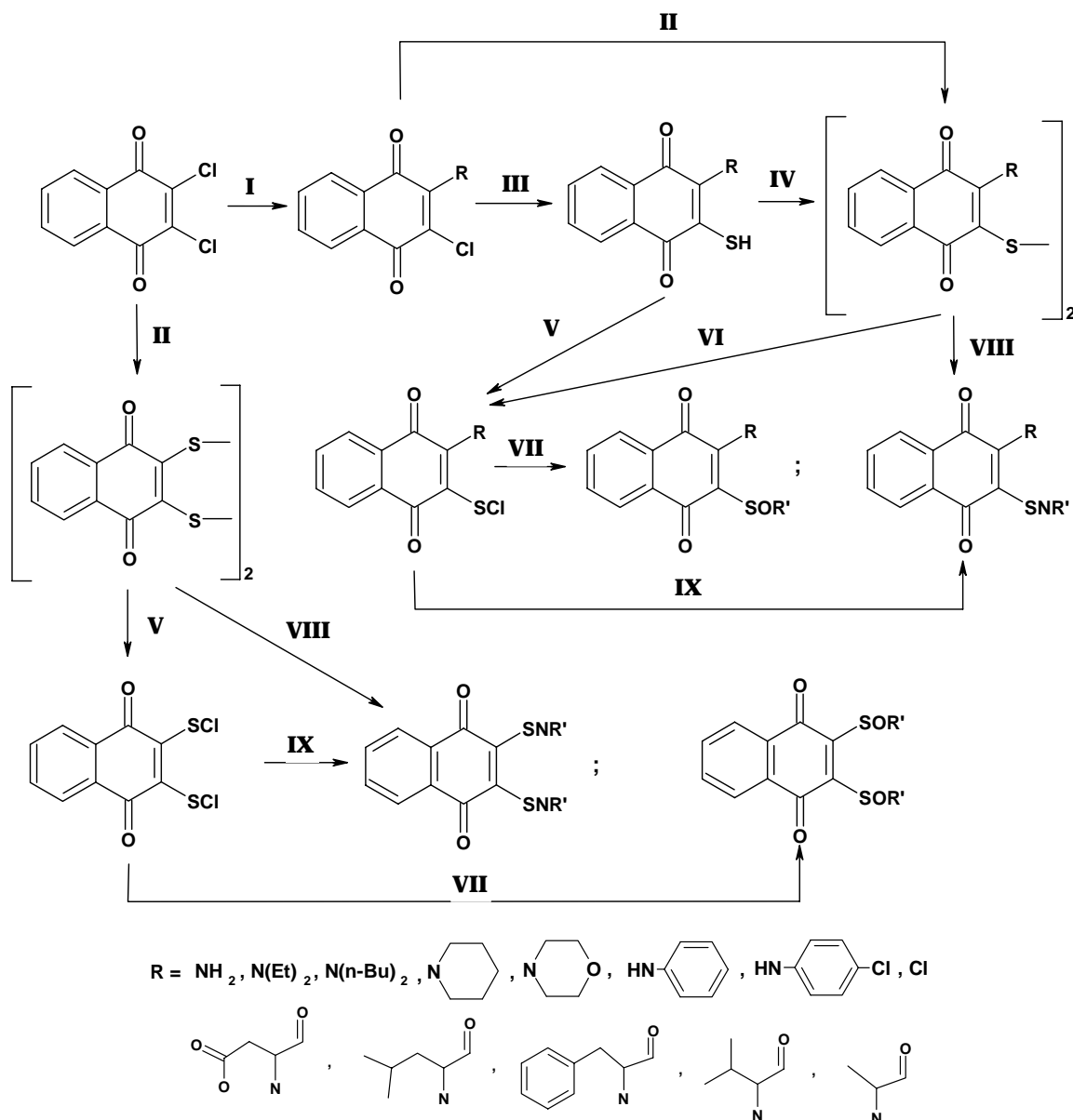


Схема 1

Синтез дисульфідів (шлях II, IV), сульфенілхлоридів (шлях V, VI), сульфенатів (шлях VII) та сульфенамідів (шлях VIII) 1,4-нафтохінону розглянутий детально у роботах [23, 24]. Моно- та біфункціональні сульфенільні похідні використовуються для синтезу гетероциклічних сполук з різними функціональними групами [25].

Були проведені: реакції приєднання циклопентадієну та стирулу до 2-Аміно-3-сульфенілхлорид-1,4-нафтохінону в інертних розчинниках при кімнатній температурі (схема 2); взаємодія з етиловим ефіром ціанооцтової кислоти (схема 3); синтез амінокислотних сульфенамідів (схема 4).

Біологічний скринінг проводився на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ "Львівська політехніка". Попередню антибактеріальну активність вивчали методом "лунок". Для сполук, що проявили найбільшу активність порівняно з еталонами проводили досліди *in vitro* методом серійних розведень. Протимікробну активність оцінювалась за мінімальною бактеріостатичною (МБСК) та мінімальною бактерицидною (МБЦК) концентрацією,

що виражається мг/л. Бактеріологічну дію вивчали у відношенні таких культур: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

У досліді з лунками бактеріальну суспензію в кількості 0,1мл рівномірно розподіляли по поверхі МПА в чашках Петрі шпателем. Чашки підсушували за кімнатної температури протягом 20–30 хв, після чого робили лунки, у які крапали відповідної концентрації розчин досліджуваною речовиною (20 мкл робочого розчину на лунку). Чашки витримували за температури 10–15 °С для дифузії речовини у середовище, а потім поміщали в термостат за 37 °С. Як контроль використовували стандарти ДХНХ, есулан та оксацилін. Через 18–20 год вимірювали зони пригнічення росту навколо лунок.

Частина сполук виявила помірно виражену антимікробну активність. Проте були відзначені речовини з яскраво вираженою активністю.

Як еталони порівняння були взяті ДХНХ (фігон) та оксацилін, для яких діаметри зон затримки росту становлять відповідно: *St.aureus* – 20, 24 мм, *E.coli* – 17, 0 мм.

St.aureus є високочутливими до досліджуваних концентрації сполук **1–7**, **12**, **13** порівняно з оксациліном та ДХНХ, які проявляють вибіркову дію на грампозитивні бактерії. Сполуки **3**, **5–7**, **12** за антимікробною дією на грампозитивні переважають ДХНХ та оксацилін. Відсутність зон затримки росту бактерій *E.coli* для сполук

1–5, **16** порівняно з есуланом свідчать про те, що досліджувані речовини у цих концентраціях не проявляють антимікробної дії стосовно грамнегативних бактерій. *E.coli* виявилася чутливою до сполук **1**, **6–8**, **13–15**, **9–11**, в той час, як оксацилін не має антимікробної активності щодо цього штаму. **7**, **13** – переважають ДХНХ по дії на грамнегативні бактерії.

Враховуючи дані табл. 1, можна вивести таку залежність між будовою та антимікробною дією досліджених сполук:

– наявність ненасиченого фрагменту безпосередньо біля сульфенільної сірки підвищує активність проти грампозитивних та знижує дію стосовно грамнегативних;

– антимікробна активність відносно штаму *St.aureus* посилюється в ряду замісників біля атома сірки:



– введення в цикл двох атомів азоту зменшує дію як на грампозитивні, так і грамнегативні бактерії;

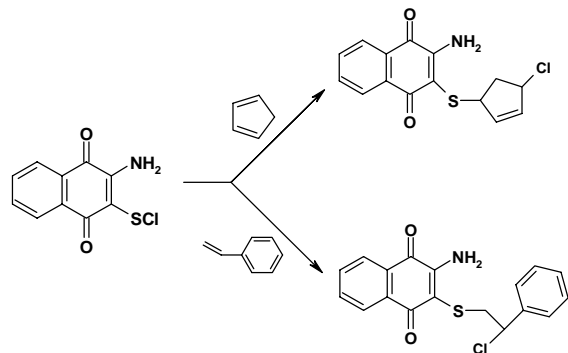


Схема 2

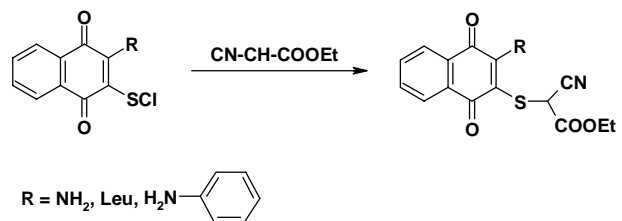


Схема 3

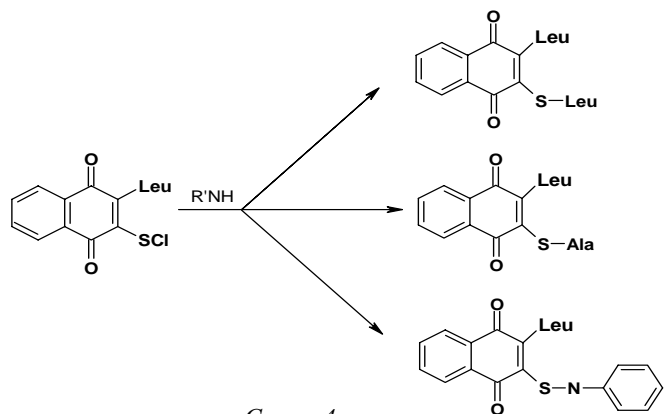
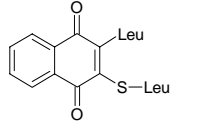
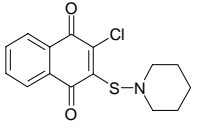
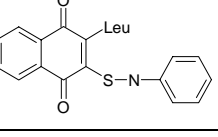
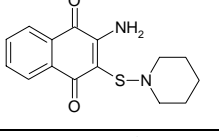
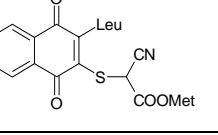
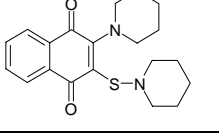
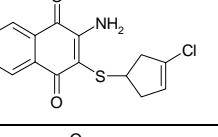
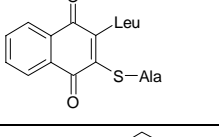
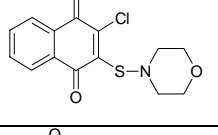
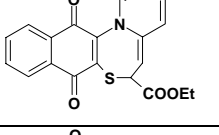
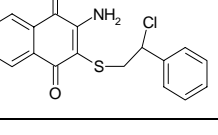
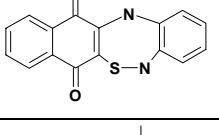
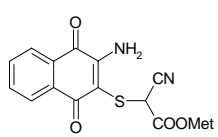
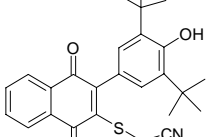
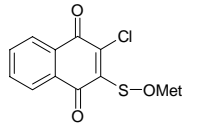
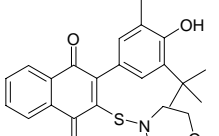


Схема 4

– при переході від первинного до третинного атома азоту спостерігається зниження активності стосовно штаму *St.aureus* та зростання – відносно штаму *E.coli*.

Таблиця 1

Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів на МПА

Сполука	Діаметр зон, мм		Сполука	Діаметр зон, мм	
	Культура бактерій			Культура бактерій	
	St.aureus	E.coli		St.aureus	E.coli
 1	23	10	 9	19	12
 2	27	0	 10	19	10
 3	30	0	 11	17	12
 4	28	0	 12	29	0
 5	30	0	 13	20	20
 6	25	12	 14	15	12
 7	28	22	 15	18	12
 8	17	15	 16	12	0

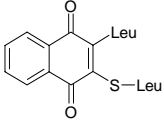
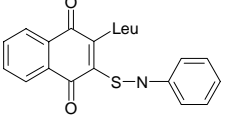
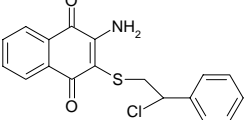
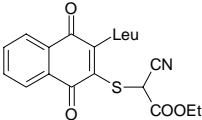
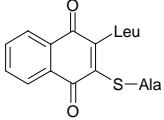
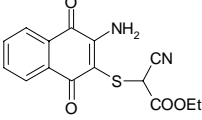
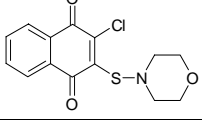
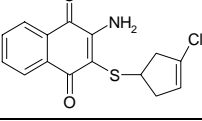
Для встановлення точних ефективних концентрацій був використаний метод серійних розведень. У результаті були встановлені такі МБсК та МБцК.

Як еталони порівняння були взяті ДХНХ, для якого МБсК та МБцК становлять відповідно: *St.aureus* – 25мг/л, *E.coli* – 400 мг/л, та есулан – МБсК та МБцК *Ps. aeruginose* – 31,2 мг/л. Відомо, що есулан проявляє антибактеріальну активність до штаму *Ps. aeruginose*, який є нечутливим або малочутливим до більшості протигрибкових препаратів та антибіотиків. У результаті проведених

досліджень було встановлено, що синтезовані сполуки проявляють бактеріостатичну та бактерицидну активність у значно менших концентраціях, ніж ДХНХ та есулан.

Таблиця 2

Антимікробна активність сульфенільних похідних 1,4-нафтохінону

Сполука	Мінімальні біостатичні і біоцидні концентрації, мг/л					
	Staphylococcus Aureus		Escherichia Coli		Pseudomonas aeruginose	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
	3,125	6,25	12,5	12,5	3,125	3,125
	3,125	1.57	6,25	25	25	25
	0,8	25	6,25	12,5	25	25
	0,8	0,4	0,8	6,25	1,57	6,25
	0,8	0,8	1,57	3,125	3,125	6,25
	1,57	3,125	12,5	25	25	25
	3,125	12,5	6,25	12,5	6,25	-
	0,8	1,57	0,8	3,125	6,25	12,5

Отже, на основі проведених досліджень можна зробити висновок, що посилення проти-мікробних порівняно з ДХНХ пояснюється введенням у молекулу нафтохінону біля атома сірки певного замісника та впливом вже існуючого.

Деякі з нових синтезованих сполук були досліджені на фунгіцидні властивості, які вивчали на міцелії двох видів грибів *Aspergillus niger* та *Candida albicans* на твердому субстраті методом лунок. Як еталони був взятий фігон (2,3-дихлор-1,4-нафтохінон).

Фунгістатичну дію досліджуваних препаратів спостерігали у концентраціях 1 % протягом перших 48 год. Після 6 діб інкубації розвиток тест-мікрофлори спостерігався у всіх варіантах, крім сполук 1, 2.

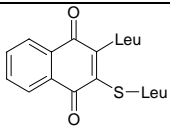
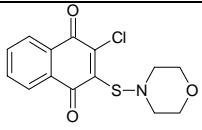
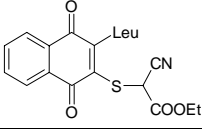
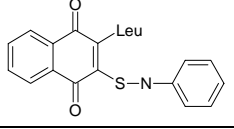
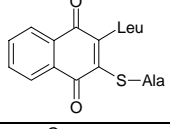
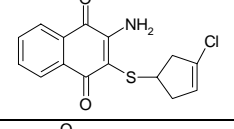
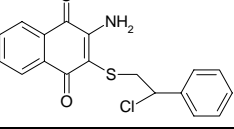
Аналіз наведених даних показує, що *Aspergillus niger* є менш чутливим до досліджуваних сполук порівняно з ДХНХ, а стосовно штаму *Candida albicans* синтезовані сполуки мають більшу фунгіцидну активність, тому було проведено уточнення мінімальної фунгістатичної (МФсК) та

мінімальної фунгіцидної (МФцК) концентрацій для *Candida albicans*, які показали, що досліджувані речовини виявляють фунгіцидну активність у набагато менших концентраціях, ніж еталон.

Для виявлення фізіологічної активності деяких синтезованих сполук-лідерів проводилося вивчення їх впливу на проростки голландської цибулі, вівса та крес-салату в лабораторних умовах.

Таблиця 3

Результати досліджень на фунгіцидну активність

№ з/п	№ сп. в тексті	Діаметр зон затримки росту грибів, мм		МФсК, мг/л	МФцК, мг/л
		<i>Aspergillus niger</i>	<i>Candida albicans</i>		
1		20	23	3,125	3,125
2		19	21	6,25	3,125
3		16	25	3,125	12,5
4		15	22	6,25	6,25
5		0	19	0,8	12,5
6		17	20	3,125	6,25
7		20	23	3,125	6,25
8	ДХНХ	23	17	12, 5	25

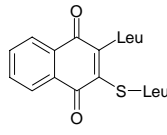
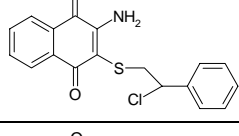
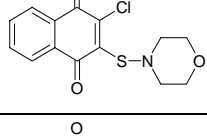
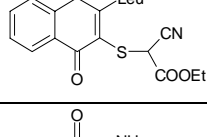
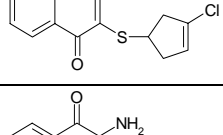
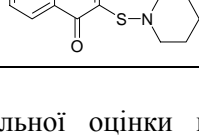
Вплив концентрацій досліджуваних сполук на ріст коренів та листків голландської цибулі

Для визначення рістрегулюючої концентрації сульфенафтохінонів робили серію розведень: 1, 0,1, 0,05, 0,01, 0,001 %. У п'ятьох стаканах готували розчини відповідної сполуки (у випадку А – на ДМФА; у випадку Б – на етанолі) на такому середовищі: на 1л води K_2HPO_4 – 0,5 г, $MgSO_4$ – 0,5 г, $FeSO_4$ – 0,1 г, агар-агар – 0,8 г. Використовували мінімальну кількість розчинника для розчинення досліджуваної сполуки та доводили розчин до заданої концентрації. У кожен з п'яти приготованих пробірок вносили по 3 мл середовища з відповідною концентрацією з отриманих розчинів у стаканах. У шосту пробірку додавали мінімальну кількість розчинника і доводили об'єм до 3 мл середовищем, і у сьому пробірку приливали 3 мл середовища (контроль). Як еталон порівняння використовували ДХНХ, для якого також робили серію таких самих розведень. У пробірки вносили по цибуліні. Дослідження повторювали 40 разів упродовж 7 днів. Оцінку точності результатів проводили за методами математичної статистики.

Результати проведених вимірювань довжини коренів та пагонів цибулі для наведених нижче сполук подано в табл. 4.

Таблиця 4

Виявлення рістрегулюючої концентрації на проростках голландської цибулі

Варіанти дослідів		Середня довжина, см		Швидкість проростання, % до контролю	
		Корінь	Листок	Корінь	Листок
1 % розчин		–	–	–	–
0,1 % розчин		2	3	14	18
0,05 % розчин		11	42	79	262
0,01 % розчин		9	28	64	175
1 % розчин		–	–	–	–
0,1 % розчин		–	–	–	–
0,05 % розчин		7	2	39	6
0,01 % розчин		13	41	72	114
1 % розчин		–	–	–	–
0,1 % розчин		6	17	20	113
0,05 % розчин		13	21	43	140
0,01 % розчин		16	60	53	400
1 % розчин		–	–	–	–
0,1 % розчин		–	–	–	–
0,05 % розчин		12	4	109	14
0,01 % розчин		8	10	73	34
1 % розчин		–	–	–	–
0,1 % розчин		2	–	12	–
0,05 % розчин		4	25	24	20
0,01 % розчин		7	7	41	14
1 % розчин		–	–	–	–
0,1 % розчин		–	–	–	–
0,05 % розчин		4	9	31	56
0,01 % розчин		10	18	77	113

Для порівняльної оцінки впливу на проростання був введений показник *швидкість проростання до контролю* – відношення середнього значення довжини пагону вирощеної культури на досліджуваному розчині до середнього значення довжини пагону контролю. Вимірювання швидкості проростання проводили на 4 день.

Аналіз графіка та табл. 4 показує, що у разі пригнічення росту кореневої системи спостерігається пришвидшення росту надземної частини за концентрацій 0,05–0,01 %, натомість концентрації 1–0,1 % – є інгібіторами росту як пагонів, так і коренів.

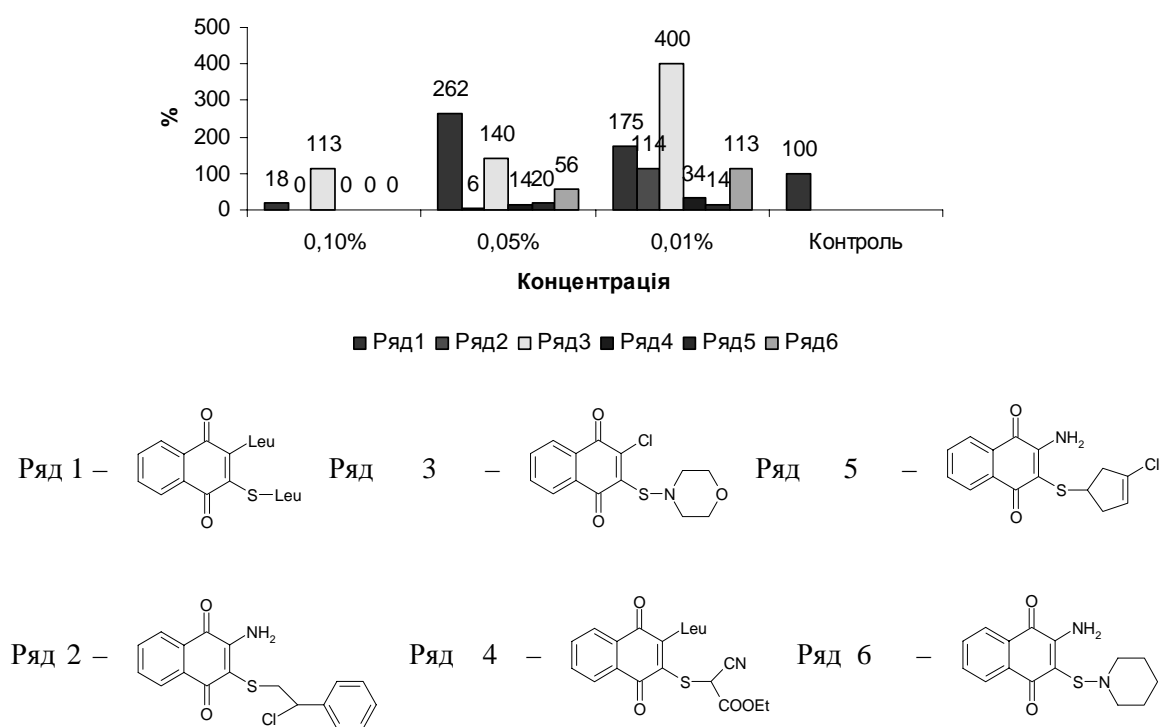
Вплив концентрацій досліджуваних сполук на проростки вівса та крес-салату

Оскільки 1, 0,1, 0,05 % розчини досліджуваних сполук є інгібуючими для вівса та крес-салату, тому виявлення рістрегулюючої дії проводили з 0,01, 0,001, 0,0001 % розчинами сполук за методом Красільнікова [26] Дослід проводили трьохкратно. В усіх випадках проводили контроль із розчинником та середовищем. Як еталон порівняння був взятий фігон.

На другий день визначали енергію проростання – кількість пророслих зернят до загальної кількості зерняток після початку експерименту для кожної сполуки відповідно. Схожість щодо контролю визначали на 8 день. Енергія проростання в контрольному досліді для вівса становить – 10 %, крес-салату – 83 %.

Отримані результати (табл. 5) свідчать, що серед синтезованих сульфенвмісних сполук є регулятори росту.

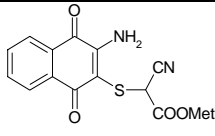
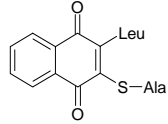
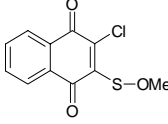
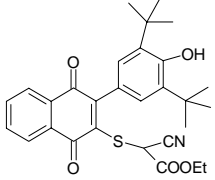
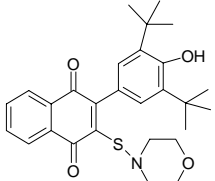
Швидкість проростання листків цибулі, % до контролю



Таблиця 5

Рістрегулююча активність речовин сульфенових похідних 1,4-нафтохінону

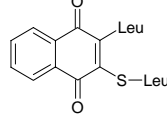
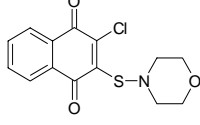
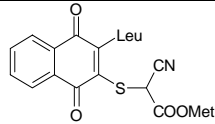
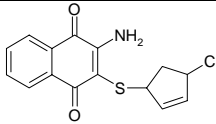
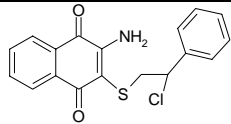
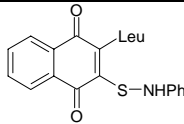
Сполука	Концентрація, %	Овес				Крес-салат		
		Довжина, мм		Енергія проростання, %	Схожість, %	Довжина коріння, мм	Енергія проростання, %	Схожість, %
		корінь	стебло					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<chem>C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)c2c(=O)c3ccccc3c2=O</chem> 4	0,01 0,001 0,0001	– 9 25	– 10 46	– 8 18	– 50 116	20 16 17	71 72 93	105 84 89
<chem>C1CCN(C1)S(=O)(=O)c2c(=O)c3ccccc3c2=O</chem> 5	0,01 0,001 0,0001	– 21 10	– 42 12	– 13 15	– 83 100	10 12 15	78 86 90	53 63 79
<chem>CCOC(=O)C(S(=O)(=O)c2c(=O)c3ccccc3c2=O)C#N</chem> 3	0,01 0,001 0,0001	– 15 20	– 33 43	– 18 20	– 116 133	15 18 19	85 90 86	93 93 102
<chem>C1CCN(C1)S(=O)(=O)c2c(=O)c3ccccc3c2=O</chem> 10	0,01 0,001 0,0001	– 23 24	– 20 27	– 5 18	– 91 96	15 15 18	71 83 95	79 79 95

 7	0,01 0,001 0,0001	– 11 26	– 30 43	– 30 71	– 86 122	22 18 19	78 85 92	116 95 100
 12	0,01 0,001 0,0001	26 28 43	23 27 35	6 12 12	50 83 83	23 25 24	81 86 97	121 132 126
 8	0,01 0,001 0,0001	32 42 68	19 30 59	20 21 22	116 133 167	10 13 25	95 82 75	60 90 116
 15	0,01 0,001 0,0001	10 55 40	12 59 32	3 18 18	50 166 101	16 16 22	97 94 92	93 106 116
 16	0,01 0,001 0,0001	35 58 58	18 49 46	8 22 16	116 133 130	20 21 22	81 88 93	105 110 116
Фігон	0,01 0,001 0,0001	39 38 41	41 49 53	9 16 50	88 99 108	–	–	–

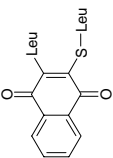
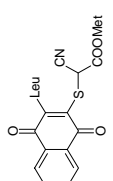
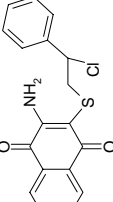
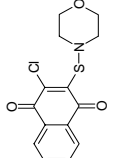
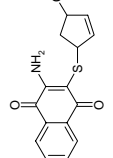
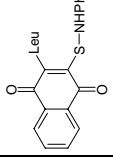
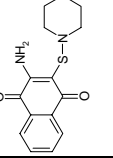
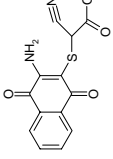
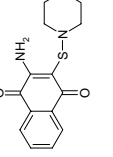
– Повне інгібування росту.

Таблиця 6

Гостра оральна токсичність при пероральному введенні мишам

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг	Сполука	LD ₅₀ , мг/кг
 1	1400	 5	750
 3	1300	 4	500
 6	850	 2	1800

Прогноз спектра біологічної активності з Ра > 50 % для сульфенових похідних 1,4-нафтохінону

Activity									
HCV NS3 protease inhibitor	0,760	0,580	—	—	—	0,770	—	—	
Urokinase inhibitor	0,613	0,504	—	—	—	0,580	—	—	
Colony stimulating factor agonist	0,645	0,582	—	—	—	0,576	—	—	
Stromelysin inhibitor	0,568	0,524	—	—	—	0,541	—	—	
Topoisomerase II inhibitor	—	—	—	—	—	—	0,562	0,562	
Antiinflammatory	—	—	—	—	—	0,523	—	—	
Autoimmune disorders treatment	0,554	0,530	—	—	—	—	—	—	
Ophthalmic drug	—	—	—	—	—	0,590	—	—	
Vascular (periferal) disease treatment	—	—	—	0,520	—	—	0,714	0,714	
Antileishmanial	0,529	0,608	—	—	—	—	—	0,502	
Hypotermic	—	—	0,673	—	—	—	—	—	
Acaricide	—	—	0,554	—	0,644	—	—	0,501	
Prostaglandin synthase inhibitor	—	—	0,535	—	—	—	—	—	
Contraceptive	—	—	0,530	—	—	—	—	—	
Antiviral (herpes)	—	—	0,577	0,554	0,653	—	0,606	0,523	
Cardiovascular analeptic	—	—	—	0,621	—	—	0,859	—	
Teratogen	—	—	—	0,795	—	—	0,703	0,522	
Psychosexual dysfunction treatment	—	—	—	—	—	—	0,710	—	
Toxic	—	—	—	0,768	—	—	0,693	—	
Lipid metabolism regulator	—	—	—	—	—	—	—	0,751	
	—	—	—	—	—	—	—	—	

Проведені дослідження дозволили сформулювати деяку закономірність “будова–дія” серед синтезованих сполук та виявити характерні фрагменти та їх ефективні комбінації.

0,001, 0,0001 % концентрації в більшості випадків виявились рістстимулюючими, енергія проростання за таких концентрацій більша за визначену для контролю та еталону. Під час порівняння сполук **7**, **4** та **10** (0,0001 % концентрація) можна зробити висновок, що заміна циклопентаєнового замісника на α -ціано- α -карбетокси підвищує схожість на 6 та на 22 % порівняно з контролем. Подібна ситуація спостерігається для сполук **12**, **3**, де схожість збільшується на 16 % (0,001 % розчин) та 33 % (при концентрації 0,0001 %). При порівнянні **8** та **5** можна сказати, що заміна сульфенамідної групи (схожість на рівні контролю при 0,0001 %) на сульфенатну приводить до підвищення схожості при концентраціях досліджуваних розчинів сполук на 16 % (0,01 %), 33 % (0,001 %) та 67 % (0,0001 %). Заміна акролеїнового фрагменту на метилсульфенатний також збільшує схожість на 66 % відносно контролю.

Було досліджено 6 сполук (**2–6**, **12**) на гостру токсичність при пероральному введенні на білих нелінійних мишах масою 20–24 г, які утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію. За загибелю тварин спостерігали протягом 7 діб. Досліджувані речовини вводили одноразово перорально у вигляді крохмальних суспензій. Як препарат порівняння був взятий ДХНХ, для якого гостра оральна токсичність становить 1300 мг/кг [27]. Кожна доза вивчалася на групі тварин з 6 особин. Показник LD₅₀ розраховували за методом Літчфілда–Уілкоксона [28].

Отримані дані показують, що серед досліджених сульфенових похідних є середньо- та мало-токсичні сполуки згідно з прийнятою класифікацією. Найменшу токсичність (LD₅₀ = 1800 мг/кг) має сполука **2**, найбільшу – **5**, токсичність на рівні еталону – **3**. Водночас ці сполуки мають високу антимікробну, фунгіцидну та рістстимулюючу активності.

Внаслідок середньої та малої токсичності сполуки є потенційними лікарськими субстанціями, які в результаті проведеної комп’ютерної обробки за програмою PASS виявляють різні біологічні активності. Параметри цієї програми описують можливу активність, враховуючи із структуру досліджуваної сполуки за вибраної умови Pa > 0,5 (табл. 7).

Отже, сполуки цього ряду можуть використовуватися як потенційні фунгіциди, бактерициди, регулятори росту рослин з вищою активністю та нижчою токсичністю порівняно з еталонами. Проведений прогноз за програмою PASS вказує на необхідність досліджувати ці сполуки як лікарські субстанції.

Висновки. Встановлені властивості та проведений біологічний скринінг синтезованих сульфенових похідних 1,4-нафтохінону вказує на перспективність їх використання. Встановлено залежність між будовою та антимікробною дією досліджених сполук до грамнегативних та грампозитивних бактерій. Виявлено сполуки з середньою та малою токсичністю.

Синтезовані сульфенафтохінони при дії на насіння різних сільськогосподарських культур сприяють підвищенню їх схожості, збільшенню розміру проростків та біомаси, а також можуть використовуватись одночасно для запобігання грибкових і бактеріальних захворювань рослин.

1. Пат. 255886 Швейцарія; *Chem. Abstracts* 48, 7633d). *Verfahren zur herstellung von sulfen-saeurehalogeniden* / Emde Dr. Hans. – 1944. 2. Коваль І.В. *Успехи химии пергалогенметансульфенилгалогенидов* // *Успехи химии*. – 1001. – Вып. 60. – 1645 с. 3. Петров К.А., Руднев Г.В., Сорокин В.Д. *Сульфенамиды и их производные* // *Успехи химии*. – 1990. – Вып. 59. – 1431 с. 4. Oae S., Shinhasse K., Kim J.H. *Reactions of tert-alkyl thionitrates with p-aminophenols: one-pot syntheses of N-(tert-alkylthio)-p-benzoquinone imines*. *Chem. Lett.* – 1979. – P. 1077–1080. 5. Riesz E. *Sulfenamides*. *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1966. – 1449 p. 6. Hennart C. *Synthetic routes to halogenated sulfenic compounds. General review*. *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1967. – 4395 p. 7. Мельников Н.Н. *Химия пестицидов*. – М.: Химия, 1968. 8. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Пылова Т.Н. *Химические средства защиты растений*. – М.: Химия, 1980. 9. Язупольский Л.М. *Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями*. – К.: Наукова думка, 1988. 10. Craine L., Raban M. *The chemistry of Sulfenamides* // *Chem.Rev.* – 1989. – 89. – 689 p. 11. Пат. 4323580 США. *Miticidal, fungicidal and ovicidal diphenylsulfenamides* / G.D. Grantham // *Chem. Abstracts*. – 1982. – 97. – 5979 p. 12. Пат. 12036 Еврона. *Process for the*

preparation of pentachloroethylsulfenyl chloride / L. Anthochnich, B. Zupanchych // *Chem. Abstracts.* – 1980. – 93. – 239032u. 13. Пат. 60464A1 *Еврона. Process for producing n-phenylbenzamide derivatives and pharmaceutical compositions comprising such compounds as active ingredient* / F. Makovec; W. Peris // *Chem. Abstracts.* – 1983. – 98, 143640r. 14. Пат. 4341772 А *США. Agricultural phosphorus-containing sulfenamides* // *Chem. Abstracts.* – 1983. – 98. – 16845 p. 15. Пат. 4302451 А *США. Pesticidal phosphorus sulfenamides* / J. Holioko // *Chem. Abstracts.* – 1982. – 96. – 99434m. 16. Пат. 55442 А2 *Еврона. N-Arylsulfenylated Derivatives Of Benzofuranyl Methylcarbamates* / Fukuto Tetsuo R.; Black Allan L. // *Chem. Abstracts.* – 1982. – 97. – 215593. 17. Пат. 55429 А1 *Еврона. Substituted Alpha,Alpha-Dichloro-Methane-Sulfenyl Chlorides And Their Manufacture* / W. Phillips // *Chem. Abstracts.* – 1982. – 97. – 162622. 18. Пат. 3314383 А1 *Германия. Sulphenic Acid Derivatives* / Maurer Fritz De; Luerssen Klaus Dr. // *Chem. Abstracts.* – 1984. – 100. – 68028d. 19. Промоненков В.К., Кобраков К.И., Швехгеймер М.А. та ін. *Актуальные направления исследования и применения химических средств защиты растений* / Под ред. М.И. Кабачника. – М.: Наука, 1990. – С. 327. 20. Коваль И.В., Мартюшенко В.А. *Вопросы химии и хим. технологии.* – 1991. – 96. – 60 с. 21. Пелькис Н.П., Карабанов Ю.В., Борисенко В.П., Левченко Е.С. *Физиологически активные вещества.* – 1984. – 16. – 47 с. 22. Федорова О.В., Новіков В.П., Троценко С.І. та ін. // *Вісн. Нац. ун-ту “Львівська політехніка”.* – 2002. – № 447. – 146 с. 23. Stasevych M.V., Plotnikov M.Yu., Platonov M.O., Sabat S.I., Musyanovych R.Ya., Novikov V.P. *Sulfurcontaining derivatives of 1,4-naphthoquinone. Part I. Disulfide synthesis* // *Heteroatom Chemistry.* – 2005. – 17. – 3. – 261 p. 24. Stasevych M.V., Plotnikov M.Yu., Platonov M.O., Sabat S.I., Musyanovych R.Ya., Novikov V.P. *Sulfurcontaining derivatives of 1,4-naphthoquinone. Part II. Sulfenyl derivative synthesis* // *Heteroatom Chemistry (in press).* – 2005. 25. Стасевич М.В., Троценко С.І., Нюнькін Б.Ю. та ін. *Нові гетероциклічні сполуки на основі 2,3-дисульфенілхлориду 1,4-нафтохінону* / *Вісн. Нац. ун-ту “Львівська політехніка”.* – 2003. – № 497. – 74 с. 26. Красильников Н.А. *Методы изучения почвенных микроорганизмов и их метаболитов.* – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1966. 27. *Краткая химическая энциклопедия* / Под ред. И.Л. Кнунянца. Т. 1–5. – М.: Сов. энцикл., 1961. 28. Бельский М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.* – Л.: Госмедиздат, 1963. – 152 с.