

чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК). Контролем були пробірки, які містили еквівалентну кількість спирту. Кожний дослід повторювався десятикратно. Результати оброблено за методом варіаційної статистики з використанням значення медіани (Me).

РЕЗЮМЕ

Реакцією тетрафлуороборатів арилдіазонію з 3-хлорбутеном-1 в присутності хлориду, броміду та роданиду калію синтезовано 2-хлор(бром, тиоціанато)-1-арил-3-хлорбутани та досліджено їх антимікробні властивості. Встановлено, що найбільш перспективною сполукою в плані біологічної активності є продукт бромарилування – 2-бром-1-феніл-3-хлорбутан.

РЕЗЮМЕ

Реакцией тетрафтороборатов арильдиазония с 3-хлорбутеном-1 в присутствии хлорида, бромида и роданида калия синтезированы 2-хлор(бром, тиоцианато)-1-арил-3-хлорбутаны и исследованы их антимикробные свойства. Установлено, что наиболее перспективным соединением в плане биологической активности есть продукт бромарилуования – 2-бром-1-фенил-3-хлорбутан.

SUMMARY

By reaction of aryl diazonium tetrafluoroborate with 3-chlorobutene-1 in the presence of chloride, bromide and potassium thiocyanate were synthesised 2-chloro(bromo, thiocyanato)-1-aryl-3-chlorobutanes and their antimicrobial properties were investigated. It was positioned, that the product of bromoarylation - 2-bromo-1-phenyl-3-chlorobutane is the most perspective compound in respect of biological activity.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гришук Б.Д., Проданчук Н.Г., Сенченко В.Г., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я. Синтез и противомикробные свойства тиоцианато-, изотиоцианато- и галогенпроизводных 1-арилпропанов. // Хим.-фарм. журн. - 1994. - №9. - С. 39-41.
2. Grishchuk B.D., Gorbovyi P.M., Baranovskyi V.S., Vlasik L.I., Blinder A.V., Klimnuk S.I. Synthesis of biologically active derivatives of unsaturated compounds by reaction of anionarylation // International conference "New technologies of isolation and application of biologically active substances". - Alushta, Crimea, Ukraine. - May 20-25. - 2002. - P. 19.
3. Гришук Б.Д., Горбовий П.М., Барановський В.С. Напрямки функціалізації ненасичених сполук реакцією аніонарилування // Тез. доп. XXI Укр. конф. з органічної хімії. - Чернігів. - 2007. - С. 19.
4. Горбовий П.М., Тулайдан Г.М., Гришук Б.Д. Дослідження реакції тетрафлуороборатів арилдіазонію з 2-метил-3-хлорпропеном в присутності родан-групи // Наукові записки ТНПУ ім. В. Гнатюка. Серія: Хімія. - 2006. - Вип.10. - С. 3-7.
5. Горбовий П.М., Тулайдан Г.М., Гришук Б.Д. Реакції тетрафлуороборатів арилдіазонію з 2-метил-3-хлорпропеном в присутності хлориду і броміду калію. // Наукові записки ТНПУ ім. В. Гнатюка. Серія: Хімія. - 2007. - Вип. 11. - С.6-8.
6. Горбовий П.М., Тулайдан Г.М., Гришук Б.Д. Дослідження реакції хлор- і бромарилування 2-метил-3-хлорпропену методом високоефективної рідинної хроматографії. // Наукові записки ТНПУ ім. В. Гнатюка. Серія: Хімія. - 2007. - Вип. 12. - С. 59-62.

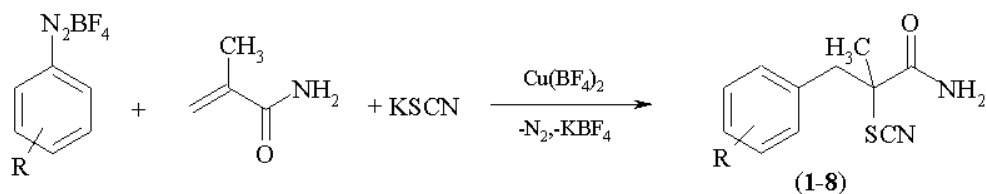
Поступило до редакції 25.01.2008 р.

Б.Д. Гришук, Р.В. Симчак, С.І. Климнюк*, О.В. Покришко*, В.С. Барановський
Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка
*** Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського**

УДК 547.53:311.37

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2-ТІОЦІАНАТО-2-МЕТИЛ-3-АРИЛПРОПІОНАМІДІВ

Синтезовані раніше аралкільні тиоціанати на основі естерів акрилової і метакрилової кислот характеризуються невисокою біологічною активністю стосовно стафілококів, псевдомонад, кишкових паличок та аеробних бацил [1,2]. Продовжуючи пошук речовин з високою біологічною активністю серед похідних ненасичених монокарбонових кислот нами на основі амідів метакрилової кислоти в умовах реакції тиоціанатоарилування [3] синтезовані 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонаміди (1-8) [4] та досліджені їх антибактеріальні та антигрибкові властивості:



R = H (1); 2-CH₃ (2); 3-CH₃ (3), 4-CH₃ (4), 2-CH₃O (5), 4-CH₃O (6), 4-Br (7), 2,5-Cl₂ (8)

Тіоціанатоарилування метакриламідів відбувається у водно-ацетонівому (1:2.5) середовищі у присутності роданіду калію і каталітичних кількостей тетрафлуороборату купруму (II) при -15°C до -10°C . Оптиміальне співвідношення реагентів – ароматична сіль діазонію : метакриламід : роданід калію : тетрафлуороборат купруму (II) – 1.1:1.1:2.0:12. Виходи 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонамідів складають 59-83%.

Виходи, константи, та дані ЯМР ¹H спектрів 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонамідів (1-8) представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Виходи, константи і дані ЯМР ¹H спектрів 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонамідів (1-8)

№	Вихід, %	T.пл., °C *	Формула	Спектр ЯМР ¹ H, τ , м.д.
1	77	123	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	8.16, 7.89 с (2H, NH ₂); 7.38-7.21 м (5H, C ₆ H ₅); 3.46 д (J _{HH} 7.2 Гц), 3.10 д (J _{HH} 7.2 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 1.83 с (3H, CH ₃).
2	83	117	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	8.12, 7.86 с (2H, NH ₂); 7.21-7.10 м (4H, C ₆ H ₄); 3.40 д (J _{HH} 7.2 Гц), 3.04 д (J _{HH} 7.4 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 2.27 с (3H, CH ₃ C ₆ H ₄); 1.81 с (3H, CH ₃).
3	80	109	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	8.11, 7.86 с (2H, NH ₂); 7.18-6.86 м (4H, C ₆ H ₄); 3.73 с (3H, CH ₃ OC ₆ H ₄); 3.38 д (J _{HH} 7.4 Гц), 3.03 д (J _{HH} 7.2 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 1.80 с (3H, CH ₃).
4	82	167	C ₁₁ H ₁₁ BrN ₂ OS	8.06, 7.79 с (2H, NH ₂); 7.46-7.18 м (4H, C ₆ H ₄); 3.43 д (J _{HH} 7.3 Гц), 3.07 д (J _{HH} 7.1 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 1.85 с (3H, CH ₃).
5	74	177	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ OS	7.99, 7.91 с (2H, NH ₂); 7.49-7.28 м (3H, C ₆ H ₃); 3.50 д (J _{HH} 7.2 Гц), 3.44 д (J _{HH} 7.0 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 1.85 с (3H, CH ₃).
6	70	108	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	8.03, 7.88 с (2H, NH ₂); 7.25-7.08 м (4H, C ₆ H ₄); 3.38 д (J _{HH} 7.4 Гц), 3.24 д (J _{HH} 7.8 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 2.34 с (3H, CH ₃ C ₆ H ₄); 1.82 с (3H, CH ₃).
7	59	119	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	8.14, 7.90 с (2H, NH ₂); 7.24-7.00 м (4H, C ₆ H ₄); 3.40 д (J _{HH} 7.0 Гц), 3.04 д (J _{HH} 7.4 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 2.28 с (3H, CH ₃ C ₆ H ₄); 1.81 с (3H, CH ₃).
8	64	138	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	8.08, 7.91 с (2H, NH ₂); 7.16-6.82 м (4H, C ₆ H ₄); 3.76 с (3H, CH ₃ OC ₆ H ₄); 3.40 д (J _{HH} 7.4 Гц), 3.22 д (J _{HH} 7.4 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 1.82 с (3H, CH ₃).

Примітка. * Речовини перекристалізовані з метанолу.

Антимікробну дію 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонамідів (1-8) досліджено відносно 6 музейних штамів S. aureus ATCC 6538, B. subtilis ATCC 6633, E. coli ATCC 25922, S. typhimurium ATCC 55, P. aeruginosa ATCC 9027, C. albicans ATCC 885-653.

Як показали проведені експерименти (табл. 2) найефективнішою проти запропонованих тест-бактерій була сполука 4. Вона виявилася активною у відношенні до грампозитивних і грамнегативних бактерій та дріжджових грибів. Дещо нижчою антимікробною дією характеризується сполука 5. Досліджувані мікроорганізми малочутливі до дії сполук 1-3, 6 і 8 і індиферентні до сполуки 7.

**Зони затримки росту тест-мікроорганізмів (мм)
при дії 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонамідів (1-8)**

Сполука	Тест-мікроорганізми					
	Грампозитивні бактерії		Грамнегативні бактерії			Гриби
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
1	11	12	15	14	15	12
2	12	12	14	14	11	13
3	12	11	15	11	12	15
4	22	20	26	25	20	15
5	15	15	18	15	16	16
6	12	10	12	12	11	12
7	0	8	0	0	7	10
8	8	10	12	14	14	11
ДМФА	0	0	8	0	0	0

Таким чином, синтезовані 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонаміди (1-8) загалом характеризуються задовільною антибактеріальною та антигрибковою активністю, а окремі з них, зокрема сполуки **4** і **5** можуть бути рекомендовані як основи для створення антимікробних препаратів.

Порівняння антимікробних властивостей 1-тіоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетанів [5] і синтезованих сполук (1-8) дозволяє стверджувати, що заміна алкоксигрупи на амідну позитивно впливає на прояв біологічної активності аралкільних тіоціанатів.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук (1-8) записані у вазеліновому маслі на спектрофотометрі SPECORD M80. Спектри ЯМР ¹H отримані в ДМСО-d₆ на приладі Varian Mercury (400 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТПХ на пластинах Silufol UV-254 (елюент метанол : ацетон (5:2)).

2-Тіоціанато-2-метил-3-фенілпропіонамід (1)

До 6.8 г (0.08 моль) метакриламід, 2.8 г (0.008 моль) гексагідрату тетрафлуороборату купруму (II) і 11.7 г (0.12 моль) роданіду калію в 250 мл водно-ацетонової суміші (1:2.5) додавали протягом 1 год. 20 г (0.104 моль) тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся при -15⁰С протягом 2 год. Після припинення виділення азоту в реакційну суміш додавали 150 мл води і екстрагували 200 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили хлоридом кальцію. Після упарювання етеру залишок кристалізували з метанолу. Одержали 13.5 г (77%) сполуки (1) у вигляді безбарвних кристалів з температурою плавлення 123⁰С. Аналогічно отримували сполуки 2-8.

Антимікробну дію синтезованих речовин визначали методом „колодязів”. Досліджувані речовини розводили в співвідношенні 1:10, використовуючи диметилформамід (ДМФА). У чашки Петрі наливали 10 мл незараженого «голодного» агару. Після застигання цього шару на нього ставили стерильні скляні циліндри висотою 10 мм із внутрішнім діаметром 6 мм, і заливали їх 15 мл «зараженого» агару. Для цього розтоплені і охолоджені агар додавали до суспензії добової культури тест-мікроорганізму. Густина суспензії визначали за стандартом мутності №5. Після застигання другого шару агару циліндри виймали і в лунки, які утворилися, вносили синтезовані речовини по 0,3±0,05 мл препарату. В одній чашці Петрі досліджували активність чотирьох-п'яти різних зразків. Посіви інкубували при 37⁰С протягом 48 год. Результати визначали за наявністю зон затримки росту тест-мікроорганізмів, які чітко було видно навколо лунок. Враховуючи діаметр цих зон, високочутливими до хімічних речовин вважали мікроорганізми, якщо діаметр затримки їх росту перевищував 25 мм, чутливими – 15-25 мм, малочутливими – 11-15 мм. Як контроль використовували еквівалентну кількість ДМФА.

Кожний дослід повторювали десятикратно. Результати оброблені за методом варіаційної статистики з використанням значення медіани (Me).

РЕЗЮМЕ

Розроблено методику синтезу продуктів тиоціанатоарилування аміду метакрилової кислоти – 2-тиоціанато-2-метил-3-арилпропіонамідів та досліджено їх антибактеріальні та антигрибкові властивості. Встановлено, що окремі з синтезованих сполук характеризуються достатньо високою біологічною активністю і можуть бути рекомендовані для створення нових антимікробних препаратів.

РЕЗЮМЕ

Разработана методика синтеза продуктов тиоцианатоарилрования амида метакриловой кислоты – 2-тиоцианато-2-метил-3-арилпропионамидов и исследованы их антибактериальные и антигрибковые свойства. Установлено, что отдельные из синтезированных соединений характеризуются достаточно высокой биологической активностью и могут быть рекомендованы для создания новых антимикробных препаратов.

SUMMARY

The procedure of synthesis of thiocyanatoarylation products of methacrylamide - 2-thiocyanato-2-methyl-3-arylpropionamides was developed and their antibacterial and antifungal properties were investigated. It is positioned, that some from synthesised compounds are characterised enough by a high biological activity and can be recommended for building of new germicides.

ЛІТЕРАТУРА

1. Grishchuk B.D., Gorbovyi P.M., Baranovskyi V.S., Vlasik L.I., Blinder A.V., Klimnuk S.I. Synthesis of biologically active derivatives of unsaturated compounds by reaction of anionarylation // International conference "New technologies of isolation and application of biologically active substances". - Alushta, Crimea, Ukraine. - May 20-25. - 2002. - P. 19.
2. Гришук Б.Д., Горбовий П.М., Барановський В.С., Власик Л.І., Бліндер А.В., Климнюк С.І. Синтез біологічно активних похідних ненасичених сполук реакцією аніонарилування // Наукові записки Тернопільського державного педагогічного університету. Серія: Хімія. - 2002. - Вип. 6. - С. 3-13.
3. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Барановский В.С. Особенности реакции тиоцианатоарилрования непредельных соединений // Тез. докл. междунар. конф. "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности". - С. Петербург, 2006. - С.424.
4. Барановський В.С., Симчак Р.В., Петрушка Б.М., Гришук Б.Д. Похідні метакрилової кислоти в реакції тиоціанатоарилування. // Тези доповідей XXI Української конференції з органічної хімії. - Чернігів. - 2007. - С. 93.
5. Горбовой П.М., Нивалов В.Н., Проданчук Н.Г., Синченко В.Г., Гришук Б.Д. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато-1-алкоксикарбонил-2-арилэтанов // Хим.-фарм. журн. - 1990. - Т. 24. - №2. - С. 139,140.

Поступило до редакції 06.02.2008 р.