

reaction passes on the radical mechanism, about what testify products of reaction. At interaction arendiazonium tetrafluoroborates with acrylamide at presence sodium N, N-diethyldithiocarbamat and catalyst – copper salts in conditions of reaction anionarylation, the process is carried out selectively with formation of a product anionarylation, N, N-diethyldithiocarbamatbenzene and cis-azobenzene. Yields of the basic product – amid–2-N,N-diethyldithiocarbamat-3-fenilpropan acid - in catalytic conditions approximately in 13 times greater, than in not catalytic.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И., Домбровский А.В. Реакции ароматических солей диазония с непредельными соединениями в присутствии нуклеофилов // Успехи химии. 1994, т.63, с.269-279.
2. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я., Ганущак Н.И., Аврашкова Т.В. О,О-диметилдифосфатоарилрование винилбутилового эфира // ЖОХ. 1997, т.67, вып. 10, с.1654-1656.
3. Билая Е.Е., Обушак Н.Д., Ганущак Н.И. Тиоцианатоарилрование α,β,β -трифторстирола//ЖОрХ. 1997. т.33., вып. 7, с.1068-1071.
4. Ганущак Н.И. Исследование каталитического взаимодействия 1,3-диенов с ароматическими солями диазония: Дис. ... докт. хим. наук: 02.00.03. - Технологический институт им. Ленсовета. Л. - 1973. - 352 с.
5. Ганущак М., Обушак М. Каталітичні реакції ароматичних солей діазонію з ненасиченими сполуками // Праці наукового товариства імені Шевченка. – 1997. – Т.1. – с. 224-235.
6. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И., Кудрик Е.Я. Реакция тетрафтороборатов арилдиазония с акрилонитрилом в присутствии солей N,N- диэтилдитиокарбаминовой кислоты // Укр. хим. журнал, 1995, т.61, №5, с.61-64.
7. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Загречук Г.Я., Ганущак Н.И., Кудрик Е.Я. Реакции арилдиазоний тетрафтороборатов с солями неорганических и органических кислот // ЖОХ, 1999, Т. 69. Вып. 8. С. 1349-1353.
8. Горбовой П.М., Грищук Б.Д. Филинов Ю.П. Синтез и свойства N,N-диэтилдитиокарбаматобензолов как присадок к маслам // Нефтепереработка и нефтехимия, 1991, вып.40,с.63-65.
9. Horbovy P., Falfushynska H., Zagrichuk G. High performance liquid chromatography in investigation products of reaction N,N-diethyldithiocarbamatoarylation of acrylamide. Poster of IV conference of chromatography, 14-17 September 1999, Torun, Poland, P. 247.
10. Вейганд-Хильгетаг Методы эксперимента в органической химии. Изд-во Химия, Москва, 1968, 944 с.
11. Ю.С. Шабаров Органическая химия. М.: “Химия” 1996., Т.2, с. 732-744.
12. Atlas of UV- spectrum of organic chemistry. Germany. 1966. 1050 p.

Б.Д. Грищук, П.М. Горбовий, С.І. Климнюк*, М.П. Кравченко*,

В.А. Венгржановский, Г.Я. Загречук, Л.Ф. Москович**

*** – Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського**

**** – Технологічний університет “Поділля” (м. Хмельницький)**

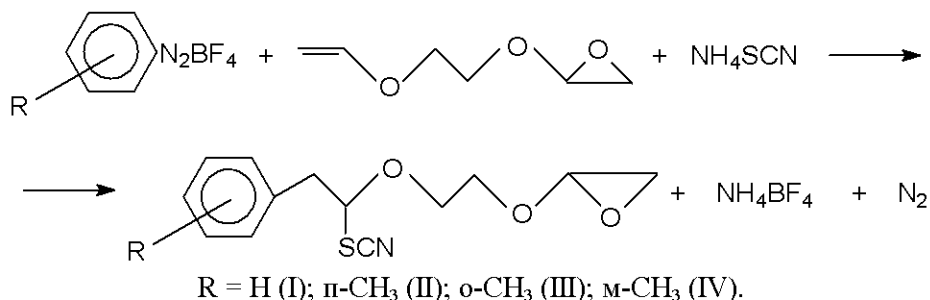
УДК 615.281/282.012.1.07

СИНТЕЗ 2-[2-(1-ТІОЦІАНАТО-2-АРИЛТОКСИ)ЕТОКСИМЕТИЛ]ОКСИРАНИВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ.

В роботах [1-3] показано, що серед похідних алілгліцидилового ефіру, одержаних реакцією аніонарилювання [4] – (2-тіоціанато-3-арилпропоксиметил)оксиранів, виявлені сполуки з ефективними антимікробними властивостями.

Певний інтерес в цьому плані представляють як потенційні антимікробні речовини – 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетоксі)етоксіметил]оксирані, для синтезу яких була застосована реакція аніонарилювання.

Встановлено, що тетрафтороборати арилдіазонію енергійно взаємодіють із вінілоксиетиловим ефіром гліцидолу в присутності роданід-аніону у водному ацетоні (1:3) із виділенням азоту діазогрупи і приєднанням арильної і тіоціанатної груп до кратного зв'язку з утворенням моноадуктів [2-(1-тіоціанато-2-арилетоксі)етоксіметил]оксиранів:



Реакція відбувається при $-25 \div -35^{\circ}\text{C}$. Каталізатор реакції – тетрафтороборат або ацетат міді (II).

Знайдено оптимальне співвідношення реагентів сіль діазонію - ненасичена сполука - роданід-іон - каталізатор, що складає 1:1.2:1.4:0.1. Виходи аддуктів 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетоксі)етоксіметил]оксиранів складають 35-45%. Реакція також супроводжується побічними процесами – утворенням ізотіоціанатобензолів у кількості 9-11% і смолоподібних речовин невстановленої будови.

Будову синтезованих речовин (I-IV) підтверджують дані ІЧ і ЯМР¹H спектроскопії. У ІЧ-спектрах сполук (I-IV) містяться смуги поглинання тіоціанатної групи в області $2160\text{-}2164\text{ см}^{-1}$. Кінцева епоксігрупа проявляється смугами поглинання в області $910, 1250, 3000\text{ і }3050\text{ см}^{-1}$ [5]. Спектри ЯМР¹H речовин (I-IV) містять сигнали протонів ароматних ядер в області $7.59\text{-}7.32$ м.д (мультиплет). Сигнали протонів метиленових груп, що зв'язані з ароматними ядрами, виявляються у вигляді дублету дублетів в області $3.46\text{-}3.44$ м.д. із константою спин-спінової взаємодії 6 Гц. Сигнали протонів метинових груп, зв'язаних із тіоціанато-групою проявляються у вигляді дублету дублетів із хімічними зсувами $6.55\text{-}6.53$ і константою спин-спінової взаємодії 7 Гц.

Виходи, константи, дані ЯМР¹H спектрів речовин (I-IV) подані в таблиці 1.

Експериментальна хімічна частина

ІЧ спектри речовин (I-IV) у тонкому шарі записані на приладі SPECORD M80. Спектри ЯМР¹H отримані в CDCl₃ на приладі Varian Gemini, робоча частота 300 Мгц, внутрішній стандарт – ГМДС.

Індивідуальність синтезованих речовин встановлювали методом ТПХ на пластинках Silufol UV-254 (елюент: бензол-хлороформ-діетиловий ефір, 2.5:1.5:0.75).

2 - [2 - (1 - т і о ц і а н а т о - 2 - ф е н і л е т о к с і) е т о к с і м е т и л] о к с и р а н . До 0.12 моля вінілоксиетилового ефіру гліцидолу, 0.01 моля тетрафтороборату міді (II) і 0.14 моля роданіду амонію в 150 мл водного ацетону (1:3) додавали протягом 30-40 хвилин 0.1 моля фенілдіазоній тетрафтороборату. Азот виділявся при $-25 \div -35^{\circ}\text{C}$ протягом 2.5 год. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 200 мл діетилового ефіру, промивали водою і сушили сульфатом магнію. Після упарювання діетилового ефіру і розгонки залишку у вакуумі одержали 1.22 г фенілізотіоціанату (9%) і 12.57 г (45%) речовини (I).

Аналогічно отримані речовини (II-IV).

Експериментальна біологічна частина

Досліджено протимікробну дію хімічних речовин (I-IV) відносно 4 музейних штамів Staphylococcus aureus ATCC 2022, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas. aeruginosa ATCC 9027 і Bacillus cereus ATCC 10702..

Методика дослідження

Для визначення протимікробної активності користувались методом серійних розведень у рідкому живильному середовищі (МПБ) з рН 7,2-7,4.

Спочатку готували 1 % маточні розчини речовин у 70° етиловому спирті. Безпосередньо перед дослідом їх розводили в 2 мл МПБ від 1:2500 до 1:640000. У кожному пробірці вносили по 0,2 мл

Таблиця 1

Виходи, константи, спектри ЯМР¹H і дані елементного аналізу 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетоксі)етоксиметил]оксиранив (I-IV)

№ п/п	R	Вихід, %	Т.кип. ⁰ C/ мм рт.ст.	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.				
							MR _D	Знайдено, %		Формула
		знайдено	обчислено	N	S		N	S		
I	H	23	71-73/1	1.5554	1.2126	7.57 - 7.34 м (5H, Ph), 6.54 д.д (J _{HH} 7 Гц) [1 H, CH], 4.21 д.д (J _{HH} 2 Гц), 3.99 д.д (J _{HH} 2 Гц) [1H,], 3.88-3.85 м [4 H, OCH ₂ -CH ₂ O], 3.45 д.д (J _{HH} 6 Гц) [2H, CH ₂ Ph], 3.21-3.17 м [2H,], 2.82 к [1H,], 2.64 к [1H,]				
II	p-CH ₃	13	75-77/1	1.5586	1.2055	7.52 - 7.35 м (4H, C ₆ H ₄), 6.55 д.д (J _{HH} 7 Гц) [1 H, CH], 4.20 д.д (J _{HH} 2 Гц), 3.98 д.д (J _{HH} 2 Гц) [1H,], 3.89-3.86 м [4 H, OCH ₂ -CH ₂ O], 3.44 д.д (J _{HH} 6 Гц) [2H, CH ₂ C ₆ H ₄], 3.23-3.17 м [2H,], 2.83 к [1H,], 2.63 к [1H,], 2.24 с [3H, p-Me]				
III	o-CH ₃	18	83-85/1	1.5606	1.2099	7.55 - 7.32 м (4H, C ₆ H ₄), 6.53 д.д (J _{HH} 7 Гц) [1 H, CH], 4.22 д.д (J _{HH} 2 Гц), 4.00 д.д (J _{HH} 2 Гц) [1H,], 3.87-3.83 м [4 H, OCH ₂ -CH ₂ O], 3.46 д.д (J _{HH} 6 Гц) [2H, CH ₂ C ₆ H ₄], 3.22-3.16 м [2H,], 2.84 к [1H,], 2.65 к [1H,], 2.27 с [3H, o-Me]				
IV	m-CH ₃	10	81-83/1	1.5558	1.2016	7.59 - 7.35 м (4H, C ₆ H ₄), 6.54 д.д (J _{HH} 7 Гц) [1 H, CH], 4.20 д.д (J _{HH} 2 Гц), 3.97 д.д (J _{HH} 2 Гц) [1H,], 3.86-3.82 м [4 H, OCH ₂ -CH ₂ O], 3.45 д.д (J _{HH} 6 Гц) [2H, CH ₂ C ₆ H ₄], 3.23-3.18 м [2H,], 2.83 к [1H,], 2.64 к [1H,], 2.29 с [3H, m-Me]				
№ п/п	MR _D		Знайдено, %		Формула	Обчислено, %				
	знайдено	обчислено	N	S		N	S			
I	73.99	74.23	4.97	11.43	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ S	5.01	11.48			
II	78.53	78.88	4.72	10.88	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ S	4.77	10.93			
III	78.48	78.88	4.71	10.89	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ S	4.77	10.93			
IV	78.46	78.88	4.73	10.88	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ S	4.77	10.93			

бактеріальної суспензії досліджуваних культур з концентрацією мікробних тіл 10^5 в 1 мл. Посіви інкубували при 37 °С протягом 18-24 год., після чого візуально враховували наявність чи відсутність росту. За мінімальну бактериостатичну концентрацію (МБсК) приймали ту найменшу кількість речовини, в присутності якої відбувалось пригнічення росту культури. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату.

Висіваючи вміст пробірок з відсутністю ознак росту на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК).

Контролем були пробірки, які містили еквівалентну кількість 70° етилового спирту.

Кожний дослід повторювався п'ятикратно. Результати оброблено за методом варіаційної статистики з використанням значення медіани (Me).

Результати досліджень

Як показали проведені експерименти всі досліджувані речовини мають виражену протимікробну дію відносно стафілококів, аеробних бацил, кишкових паличок і псевдомонад (табл. 2-5).

Сполука (I) є найефективнішою проти музейних штамів кишкової палички, затримуючи їх ріст при розведенні 1:320000. Удвічі слабшою вона була відносно штамів псевдомонад і аеробних бацил *B. cereus*. Ріст грампозитивних стафілококів вона інгібувала при розведенні 1:80000. Мінімальні бактерицидні концентрації досліджуваної речовини коливались в межах від 1:80000 до 1:320000. У більшості випадків вони наближались до мінімальних бактериостатичних концентрацій.

Таблиця 2

Протимікробна дія сполуки (I) на мікроорганізми

№ штаму	Досліджувані мікроорганізми							
	<i>S. aureus</i>		<i>B. cereus</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1	1:160000	1:80000	1:160000	1:160000	1:320000	1:320000	1:160000	1:160000
2	1:80000	1:40000	1:160000	1:80000	1:320000	1:320000	1:160000	1:160000
3	1:80000	1:80000	1:320000	1:160000	1:160000	1:80000	1:80000	1:80000
4	1:160000	1:80000	1:80000	1:80000	1:320000	1:160000	1:320000	1:160000
5	1:40000	1:40000	1:320000	1:160000	1:320000	1:320000	1:160000	1:160000
Me	1:80000	1:80000	1:160000	1:160000	1:320000	1:320000	1:160000	1:160000

Сполука (II) виявляла найвищу активність відносно кишкових паличок (табл. 3), затримуючи їх ріст в розведенні 1:160000. У той же час вона мала практично однакову активність щодо штамів штамів *S. aureus*, *P. aeruginosa* і *B. cereus* (МБсК і МБцК відповідно 1:80000 і 1:20000-1:40000).

Таблиця 3

Протимікробна дія сполуки (II) на мікроорганізми

№ штаму	Досліджувані мікроорганізми							
	<i>S. aureus</i>		<i>B. cereus</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1	1:160000	1:40000	1:80000	1:40000	1:320000	1:80000	1:80000	1:20000
2	1:80000	1:80000	1:80000	1:40000	1:160000	1:40000	1:80000	1:40000
3	1:40000	1:10000	1:40000	1:20000	1:160000	1:80000	1:160000	1:40000
4	1:40000	1:20000	1:80000	1:40000	1:80000	1:80000	1:160000	1:20000
5	1:80000	1:40000	1:80000	1:40000	1:160000	1:20000	1:40000	1:10000
Me	1:80000	1:40000	1:80000	1:40000	1:160000	1:80000	1:80000	1:20000

Як засвідчують дані табл. 4 сполука (III) найінтенсивніше пригнічує ріст *E. coli* (МБсК – 1:160000). Приблизно з однаковою ефективністю вона діє на штами аеробних бацил і псевдомонад

(МБсК – 1:80000. Музейні штами стафілококів вона затримувала в концентрації 1:40000. Бактерицидні концентрації для цієї сполуки були в 2-4 рази вищі за бактериостатичні.

Таблиця 4

Протимікробна дія сполуки (III) на мікроорганізми

№ штаму	Досліджувані мікроорганізми							
	S. aureus		B. cereus		E. coli		P. aeruginosa	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1	1:40000	1:20000	1:80000	1:40000	1:80000	1:80000	1:80000	1:40000
2	1:40000	1:20000	1:40000	1:20000	1:160000	1:40000	1:80000	1:80000
3	1:40000	1:20000	1:80000	1:40000	1:160000	1:80000	1:80000	1:40000
4	1:80000	1:20000	1:80000	1:20000	1:160000	1:40000	1:80000	1:80000
5	1:40000	1:20000	1:160000	1:20000	1:80000	1:40000	1:80000	1:40000
Me	1:40000	1:20000	1:80000	1:20000	1:160000	1:40000	1:80000	1:40000

Сполука (IV) (табл. 5) була дещо більш активною щодо штамів стафілококів, затримуючи їх ріст у розведенні 1:160000. Кишкові палички та аеробні бацили інгібувались нею при розведенні 1:80000. Псевдомонади були в 2-4 рази більш стійкими до сполуки (IV) в порівнянні з іншими штамми.

Контрольні досліди з аналогічними розведеннями етилового спирту не виявили його протимікробного ефекту.

Таким чином, сполуки (I-IV) мають виражений антимікробний ефект проти музейних культур золотистого стафілококу, аеробних бацил, кишкових паличок і псевдомонад, затримуючи їх ріст у розведеннях від 1:40000 до 1:320000. Спектр їх активності приблизно однаковий, однак сильніше виражений у сполуки I. Найчутливішими до протимікробної дії 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетоксі)етоксиметил]оксиранів є штами E. coli.

Таблиця 5

Протимікробна дія сполуки (IV) на мікроорганізми

№ штаму	Досліджувані мікроорганізми							
	S. aureus		B. cereus		E. coli		P. aeruginosa	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1	1:320000	1:80000	1:160000	1:80000	1:40000	1:40000	1:40000	1:40000
2	1:160000	1:80000	1:80000	1:40000	1:80000	1:20000	1:40000	1:40000
3	1:80000	1:40000	1:80000	1:40000	1:80000	1:40000	1:40000	1:20000
4	1:320000	1:160000	1:160000	1:40000	1:80000	1:20000	1:80000	1:80000
5	1:160000	1:40000	1:80000	1:80000	1:40000	1:10000	1:40000	1:20000
Me	1:160000	1:80000	1:80000	1:40000	1:80000	1:20000	1:40000	1:40000

РЕЗЮМЕ

Реакцією аніонарилювання вперше синтезовані 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетоксі)етоксиметил]оксирани. Останні мають виражену протимікробну дію відносно золотистого стафілококу, аеробних бацил, кишкових паличок і псевдомонад. Найбільш сильними антимікробними властивостями володіє 2-[2-(1-тіоціанато-2-фенілетоксі)етоксиметил]оксиран (I), який представляє інтерес як робоча основа для створення нових антимікробних препаратів. Введення в ароматичне ядро сполук (I-IV) замість атома водню інших груп приводить до ослаблення антимікробних властивостей.

РЕЗЮМЕ

Реакцией анионарилирования впервые синтезированы 2-[2-(1-тиоцианато-2-арилэтокси)этоксиметил]оксираны. Синтезированные соединения имеют выраженное антимикробное действие относительно золотистого стафилококка, аэробных бацилл, кишечных палочек и псевдомонад. Наиболее сильными антимикробными свойствами владеет 2-[2-(1-

тиоцианато-2-фенилэтокси)этоксиметил]оксиран (I), который представляет интерес как рабочая основа для создания новых антимикробных препаратов. Введение в ароматическое ядро соединений (I-IV) вместо атома водорода других групп приводит к ослаблению антимикробных свойств.

SUMMARY

By reaction of anionarylation for the first time are synthesised 2-[2-(1-thiocyanato-2-arylethoxy)ethoxymethyl]oxyranes. The synthesised compounds have the expressed antimicrobial activity concerning golden staphylococcus's, aerobic bacillus, intestinal rods and pseudomonades. Most strong antimicrobial properties owns 2-[2-(1-thiocyanato-2-phenylethoxy)ethoxymethyl]oxyrane (I), that is of interest as a working basis for making new germicides. The introduction in an aromatic core of bonds (I-IV) instead of atom of Hydrogenium of other groups results in weakening antimicrobial properties.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грищук Б.Д., Горбовий П.М., Некаталізована взаємодія солей діазонію з алкенами в присутності зовнішніх нуклеофілів. //Тез. доп. XVI Укр. конф. з орг. хімії. Пленарна доповідь. Дніпропетровськ. - 1998. - С.22.
2. Грищук Б.Д., Власик Л.І., Бліндер О.В., Горбовий П.М., Кудрик Є.Я. Синтез нових антимікробних препаратів на основі реакції аніонарилювання. //Тез. доп. XVI Укр. конф. з орг. хімії. Дніпропетровськ. - 1998. - С. 421.
3. Грищук Б.Д., Горбовий П.М. Синтез фізіологічно-активних речовин на основі реакції аніонарилювання та дослідження їх антимікробних властивостей. //Наукові записки ТДПУ. Серія: Хімія. - 1997.- Вип. 1(6). - С. 3-18.
4. Грищук Б.Д., Загречук Г.Я. Горбовой П.М. Взаимодействие тетрафтороборатов арендиазония с аллилглицидиловым эфиром в присутствии роданид-аниона. //Ж. общ. химии. - 1999.- Т. 69.- Вып. 6. - С. 999-1001.
5. Недоля Н.А., Кудякова Р.Н.,Трофимов Б.А. Присоединение четыреххлористого углерода к винилоксиэтиловому эфиру глицидола. // ЖОрХ. 1986. Т. 22. Вып. 6. С. 1153-1155.

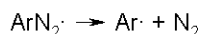
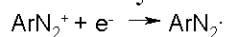
П.М. Горбовий, В.С. Барановський, Б.Д. Грищук

УДК 547.232+539.2

КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЇ ТІОЦІАНАТОАРИЛЮВАННЯ ДІАЛІЛОКСИДУ ТА ТЕТРАМЕТИЛЕНДІАКРИЛАТУ

В роботах [1,2] в реакції тіоціанатоарилювання досліджено біненасичені сполуки з двома різними або однаковими подвійними зв'язками. Так, тіоціанатоарилювання N-алілакриламід, обмежується лише подвійним зв'язком вінільного фрагменту, зв'язаного з карбонільною групою, а, поряд з цим, діалілоксид та діалілсульфід утворюють виключно моноарильовані похідні, не зважаючи на еквівалентність реакційних центрів. Введення в реакційне середовище двократного надлишку солі діазонію, аніоноідного реагенту та каталізатора не призводить до зміни регіо- та стереонаправленості досліджуваних реакцій.

З метою з'ясування можливості тіоціанатоарилювання біненасичених сполук за двома подвійними зв'язками нами проведено квантово-хімічні розрахунки параметрів молекул діалілоксиду (3-алілоксипропену) та тетраметилендіакрилату (4-акрилоїлоксибутилового естеру акрилової кислоти), можливих продуктів їх тіоціанатоарилювання та проміжних частинок, що генеруються в процесі взаємодії. Відомо, що на початковому етапі реакції катіон арендиазонію зазнає відновлення до діазорадикалу, який стабілізується за рахунок елімінування молекули азоту:



Утворений арильний радикал атакує ненасичений субстрат з утворенням аралкільного радикалу. У випадку мононенасиченої сполуки єдиним можливим варіантом завершення взаємодії є приєднання до даного аралкільного радикалу нуклеофільної частинки (Y) [3]: