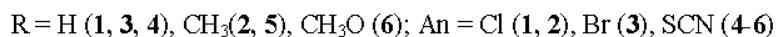
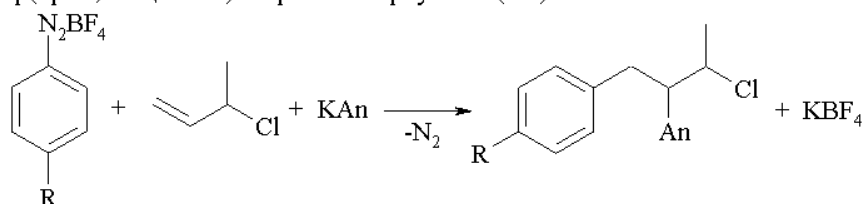


## СИНТЕЗ 2-ХЛОР(БРОМ, ТІОЦІАНАТО)-1-АРИЛ-3-ХЛОРБУТАНІВ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

Серед продуктів аніонарилювання 3-хлор(бром, ізотіоціанато)пропену-1 виявлені сполуки з високою антимікробною активністю широкого спектру дії [1,2]. Певний інтерес в цьому плані представляють 2-хлор(бром, тіоціанато)-1-арил-3-хлорбутани для синтезу яких була використана реакція аніонарилювання [3].

Встановлено, що тетрафлуороборати арилдіазонію енергійно взаємодіють з 3-хлорбутеном-1 у водно-ацетонному (1:4) середовищі у присутності хлориду (броміду, роданіду) калію з виділенням азоту діазогрупи і приєднанням арильної групи та аніону за місцем розриву кратного зв'язку, відповідно з утворенням 2-хлор(бром, тіоціанато)-1-арил-3-хлорбутанів (1-6):



Тіоціанатоарилування 3-хлорбутену-1 відбувається при -5÷+5°C, бромарилування – при 15÷20°C, а хлорарилування – при 20÷25°C. Необхідною умовою перебігу реакції є наявність каталізатора – солей купруму. Оптимальне співвідношення реагентів: сіль діазонію – ненасичена сполука – аніоноідний реагент – каталізатор складає 0.15:0.2:0.15:0.015. Виходи 2-хлор(бром, тіоціанато)-1-арил-3-хлорбутанів становлять 39-60%. Виходи, константи, дані елементного аналізу, ІЧ та ЯМР <sup>1</sup>H спектрів 2-хлор(бром, тіоціанато)-1-арил-3-хлорбутанів представлені в табл. 1.

Зменшення виходів продуктів аніонарилювання 3-хлорбутену-1 у порівнянні з хлористим алілом та 2-метил-3-хлорпропеном узгоджується з даними робіт [4-6] і визначається стабільністю проміжного жирноароматичного радикалу.

Побічним процесом до основної реакції є утворення продуктів реакції Зандмейера – хлор-, бром- і суміші тіоціанато- та ізотіоціанатоаренів в кількості 20-30% в розрахунку на сіль діазонію.

Продукти аніонарилювання 3-хлорбутену-1 – жовті масла зі специфічним запахом. Слід відзначити, що нагрівання синтезованих тіоціанатів 4-6 не приводить до їх ізомеризації в ізотіоціанати.

Будова одержаних 2-хлор(бром, тіоціанато)-1-арил-3-хлорбутанів узгоджується з даними ІЧ та ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії. В ІЧ-спектрах сполук 1-6 є інтенсивна смуга поглинання в області 745-828 см<sup>-1</sup>, що характерна для валентних коливань C-Cl, а для сполук 4-6 в області 2130-2135 см<sup>-1</sup> спостерігається вузька смуга поглинання тіоціанатної групи.

Сигнали протонів ароматичних ядер 2-хлор(бром, тіоціанато)-1-арил-3-хлорбутанів проявилися мультиплетами в області 7.4-6.9 м.д. Протони метильної групи, що знаходяться в карбоновому ланцюзі, характеризуються дублетами в області 1.6-1.5 м.д., а сигнали протонів метинових груп, зв'язаних з аніоноідною групою та хлором проявилась мультиплетами відповідно в областях 4.6-3.9 та 4.6-4.4 м.д. Сигнали протонів метиленових груп, зв'язаних з ароматичними ядрами, проявились дублетами дублетів або мультиплетами відповідно при 3.3-3.2 та 3.0-2.8 м. д.

Антимікробну активність сполук 1-6 досліджено відносно штамів грамположитивних, грамнегативних, спороутворюючих бактерій та дріжджових грибів (табл. 2).

Як показали експерименти, майже всі досліджувані речовини мали різного ступеня виражену антимікробну активність відносно досліджуваних тест-мікроорганізмів, за виключенням штамів Bacillus, які були нечутливими до даних субстанцій. Найефективнішими були сполуки 2, 3, 4. До них виявились чутливими стафілококи, грамнегативні палички та кандиди. Серед них найефективнішою була сполука 3. У розведенні 250 мкг/мл вона виявляла бактерицидну дію стосовно S. aureus, E. coli, P. aeruginosa, у розведенні 62.5 мкг/мл – стосовно S. typhimurium. Дана сполука пригнічувала C. albicans з більшою силою у порівнянні з іншими субстанціями (її бактерицидна дія спостерігалася у розведенні 32 мкг/мл).

Таблиця 1

Виходи, константи, дані елементного аналізу, ІЧ та ЯМР <sup>1</sup>H спектрів 2-хлор(бром, тіоціанато)-1-арил-3-хлорбутанів (1-6)

№	Вихід, %	Т.кип., °C (1 мм.рт.ст)	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	MR <sub>D</sub>		Знайдено Cl, %	Обчислено Cl, %	Формула	ІЧ спектр, ν, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д.
					знайдено	обчислено					
1	60	80	1.5436	1.1745	54.56	54.68	35.02	34.91	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub>	C-Cl (745)	7.35-7.27 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4.53-4.49 м (1H, CHCl); 4.48-4.43 м (1H, CH(CH <sub>2</sub> Cl)); 3.28 дд, 2.89 дд (2H, CH <sub>2</sub> -Ph); 1.58 д (J <sub>HH</sub> =5.2 Гц) (3H, CH <sub>3</sub> ).
2	55	118-120	1.5334	1.1423	59.03	59.50	32.40	32.66	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub>	C-Cl (802)	7.21-7.07 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 4.49-4.45 м (1H, CHCl); 4.44-4.40 м (1H, CH(CH <sub>2</sub> Cl)); 3.25-3.19 м, 2.90-2.82 м (2H, CH <sub>2</sub> -Ph); 2.26 с (3H, п-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 1.57 д (J <sub>HH</sub> =5.2 Гц) (3H, CH <sub>3</sub> ).
3	48	82-84	1.5532	1.3786	57.48	57.56	14.40	14.32	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> BrCl	C-Cl (745) C-Br (575)	7.33-7.26 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4.57-4.52 м (1H, CHBr); 4.48-4.42 м (1H, CHCl); 3.34 дд, 2.99 дд (2H, CH <sub>2</sub> -Ph); 1.61 д (J <sub>HH</sub> =5.2 Гц) (3H, CH <sub>3</sub> ).
4	45	116-118	1.5686	1.2430	62.10	62.37	15.51	15.71	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> CINs	C-Cl (748) SCN (2135)	7.37-7.24 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4.62-4.57 м (1H, CHCl); 4.07-4.01 м (1H, CH(SCN)); 3.25 дд, 2.93 дд (2H, CH <sub>2</sub> -Ph); 1.55 д (J <sub>HH</sub> =5 Гц) (3H, CH <sub>3</sub> ).
5	40	158-160	1.5622	1.1612	66.98	67.20	14.85	14.79	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> CINs	C-Cl (805) SCN (2135)	7.23-7.10 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 4.57-4.52 м (1H, CHCl); 4.03-3.98 м (1H, CH(SCN)); 3.21-3.17 м, 2.94-2.86 м (2H, CH <sub>2</sub> -Ph); 2.27 с (3H, п-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 1.54 д (J <sub>HH</sub> =5.2 Гц) (3H, CH <sub>3</sub> ).
6	39	170-172	1.5622	1.2262	68.84	69.05	13.24	13.86	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> CINOS	C-Cl (828) SCN (2130)	7.25-6.87 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 4.58-4.52 м (1H, CHCl); 4.02-3.96 м (1H, CH(SCN)); 3.79 с (3H, п-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 3.22-3.18 м, 2.91-2.84 м (2H, CH <sub>2</sub> -Ph); 1.53 д (J <sub>HH</sub> =5.4 Гц) (3H, CH <sub>3</sub> ).

Таблиця 2

## Антимікробні властивості 2-хлор(бром, тіоціанато)-1-арил-3-хлорбутанів (1-6)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів											
	<i>S. aureus</i>		<i>B. subtilis</i>		<i>E. coli</i>		<i>S. typhimurium</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1	62.5	125	н/а	н/а	125	250	125	250	125	250	32	62.5
2	32	62.5	н/а	н/а	62.5	125	62.5	125	62.5	125	16	32
3	62.5	125	н/а	н/а	62.5	125	16	32	62.5	125	16	32
4	62.5	125	н/а	н/а	125	250	62.5	125	62.5	125	32	62.5
5	16	32	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	32	62.5
6	62.5	125	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а

Одержані дані свідчать про те, що вираженими антимікробними властивостями характеризується продукт bromарилування 3-хлорбутену-1 – 2-бром-1-феніл-3-хлорбутан. Продукти хлор- і тиоціанатоарилування проявляють меншу антимікробну активність.

Подібну антимікробну активності мала сполука **2**. У розведенні 250 мкг/мл вона виявляла бактерицидну дію стосовно грамнегативних тест-культур, у розведенні 125 мкг/мл – стосовно *S. aureus*, у розведенні 62.5 мкг/мл – стосовно *C. albicans*. Бактерицидна дія сполуки **4**, у порівнянні з **2**, була такою ж, за виключенням впливу на *E. coli*, ріст якої інгібувався в розведенні 500 мкг/мл.

Сполука **1** була найефективнішою стосовно *C. albicans* (бактерицидну дію вона спричиняла в розведенні 62.5 мкг/мл). Бактерицидна дія на *E. coli* та *S. typhimurium* проявлялася в розведенні 500 мкг/мл. Проте дана речовина не діяла на *P. aeruginosa*. Сполуки **5** і **6** мали найменш виражені антимікробні властивості. Вони діяли бактерицидно лише стосовно *S. aureus* та *C. albicans*, причому сполука **5** була більш активною, ніж **4**.

Наявність замісників в бензольному ядрі сполук **2**, **5** і **6** практично не впливає на прояв ними антимікробних властивостей. Бактеріостатична концентрація досліджуваних сполук, як правило, була в 2 рази менша мінімальної бактерицидної концентрації.

Таким чином, порівняння антимікробної активності сполук **1-6** з продуктами аніонарилування алілгалогенідів [1] свідчить, що введення галогенів в карбоновий ланцюг 3-хлорбутену-1 є більш перспективним для одержання нових антимікробних препаратів, ніж введення тиоціанатної групи.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані в тонкій плівці на спектрофотометрі ИКС-29 (ЛОМО, Росія). Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  зняті в ДМСО- $d^6$  на приладі Varian Mercury (США), робоча частота 400 МГц, зовнішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук здійснювали методом ТПХ на пластинках Silufol UV-254 елюент: гексан - діетиловий етер - хлороформ – 1:1:2.

##### **2,3-дихлор-1-фенілбутан (1)**

До 0.15 моль 3-хлорбутену-1, 0.015 моля хлориду купруму (II), 0.15 моля хлориду калію в 160 мл водно-ацетонового (1:4) розчину додавали на протязі 50 хв. 0.15 моль тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся при 20-25 $^{\circ}\text{C}$  протягом 6 год. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 200 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою і сушили  $\text{CaCl}_2$ . Після упарювання ефіру і перегонки залишку у вакуумі одержали 3.2 г (19%) хлорбензолу і 18.28 г (60%) сполуки **1**. Аналогічно одержали сполуку **2**.

##### **2-Бром-1-феніл-3-хлорбутан (3)**

До 0.15 моль 3-хлорбутену-1, 0.015 моль броміду купруму (I), 0.15 моля броміду калію в 160 мл водно-ацетонового (1:4) розчину додавали протягом 40 хв. 0.1 моль тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся протягом 5 год. при 15-20 $^{\circ}\text{C}$ . Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 200 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою і сушили  $\text{CaCl}_2$ . Після упарювання ефіру і перегонки залишку у вакуумі одержали 5.4 г (23%) бромбензолу і 18.56 г (50%) сполуки **3**.

##### **2-тіоціанато-1-феніл-3-хлорбутан (4)**

До 0.15 моль 3-хлорбутену-1, 0.015 моль  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 0.15 моля тиоціанату калію в 160 мл водно-ацетонового (1:4) розчину додавали протягом 40 хв. 0.1 моль тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся 4 год. при -5÷+5 $^{\circ}\text{C}$ . Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 200 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою і сушили  $\text{CaCl}_2$ . Після упарювання ефіру і перегонки залишку у вакуумі одержали 9.2 г (26%) суміші фенілтіоціанату та фенілізотіоціанату, а також 18.38 г (52%) сполуки **4**. Аналогічно синтезовані сполуки **5** і **6**.

Антимікробні властивості синтезованих сполук визначали методом серійних розведень у рідкому живильному середовищі (МПБ) відносно шести тест-мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *S. typhimurium* ATCC 55, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Спочатку готували 1% маточні розчини речовин у етиловому спирті. Безпосередньо перед дослідом їх розводили в МПБ від 1:20 (500 мкг/мл) до 1:320 (32 мкг/мл). У кожен пробірку вносили по 0.2 мл бактеріальної суспензії досліджуваних культур з концентрацією мікробних тіл  $10^5$  в 1 мл. Посіви інкубували при оптимальній температурі 18-24 год., після чого візуально визначали 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'ясопептонний агар у

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 aryldiazonium 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: