

В. С. Барановский, С. І. Климнюк*, Б. Д. Грищук
Тернопільський національний педагогічний
університет ім. Володимира Гнатюка
 * **Тернопільський державний медичний університет**
ім. І. Я. Горбачевського

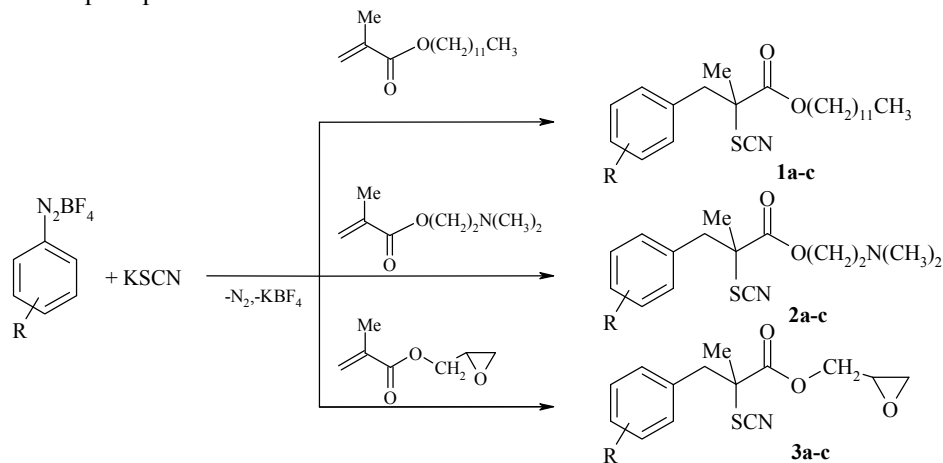
УДК 547.53:311.37

СИНТЕЗ ТА АНТИМКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ФУНКЦІАЛІЗОВАНИХ ЕСТЕРІВ 2-ТІОЦІАНАТО-2-МЕТИЛ-3-АРИЛПРОПІОНОВИХ КИСЛОТ

З-поміж реакцій аніонарилювання одним з найбільш важливих напрямків, з огляду на специфічну будову тіоціанатної групи, її реакційну здатність та можливості синтетичного використання, є тіоціанатоарилювання ненасичених сполук [1, 2]. Разом з тим, органічні тіоціанати знаходять широке застосування в різних галузях науки і техніки [3].

Попередніми дослідженнями встановлено, що взаємодія тетрафлуороборатів арилдіазонію з аліловими естерами акрилової та метакрилової кислот в присутності тіоціанатів відбувається з утворенням естерів 2-тіоціанато-3-арилпропіонових кислот [4], які характеризуються достатньо ефективними антибактеріальними та антигрибковими властивостями [5].

З метою з'ясування впливу структури алкоксильного фрагменту на прояв біологічної активності продуктів тіоціанатоарилювання метакрилатів нами, взаємодію тетрафлуороборатів арилдіазонію з додециловим, 2-(диметиламіно)етиловим і 2,3-епоксипропіловим естерами метакрилової кислоти в присутності роданідів, синтезовані додецилові, 2-(диметиламіно)етилові та 2,3-епоксипропілові естри 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот **1-3**.



R = H (a), 4-Me (b), 4-MeO (c)

Реакції проходять у водно-ацетоновому (1:3) середовищі при $-15 \div -5^{\circ}\text{C}$ в умовах купрокаталізу. Виходи продуктів тіоціанатоарилювання складають 30-62%. Виходи, константи, дані елементного аналізу, ІЧ та ЯМР ^1H спектрів синтезованих сполук **1-3** представлені в табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Виходи, константи і дані елементного аналізу додецилових, 2-(диметиламіно)етилових та 2,3-епоксипропілових естерів 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот **1-3**

№	Вихід %	n_D^{20}	d_4^{20}	MR _D		Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
				знайдено	обчислено	N	S		N	S
1a	54	1.5024	1.0031	114.71	114.88	3.49	8.11	C ₂₃ H ₃₅ NO ₂ S	3.60	8.23
1b	47	1.5120	1.0116	119.73	119.77	3.39	7.96	C ₂₄ H ₃₇ NO ₂ S	3.47	7.94
1c	49	1.5196	1.0494	121.49	121.60	3.27	7.51	C ₂₄ H ₃₇ N ₂ O ₃ S	3.34	7.64
2a	39	1.5389	1.1261	81.33	81.50	9.57	11.06	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	9.58	10.97
2b	33	1.5376	1.1102	86.28	86.39	9.07	10.30	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	9.14	10.46
2c	30	1.5358	1.1381	88.31	88.22	8.48	9.93	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	8.69	9.95
3a	62	1.5485	1.2107	72.81	72.70	4.98	11.41	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S	5.05	11.56

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

3b	60	1.5316	1.1626	77.61	77.59	4.83	10.95	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S	4.81	11.01
3c	55	1.5452	1.2223	79.53	79.42	4.38	10.26	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ S	4.56	10.43

Структура синтезованих сполук узгоджується з даними ІЧ та ЯМР ¹H спектроскопії. Зокрема, в ІЧ спектрах сполук **1-3** спостерігаються характеристичні смуги поглинання тіоціанатної (2156-2160 см⁻¹) та карбонільної (1724-1736 см⁻¹) груп. Спектри ЯМР ¹H характеризуються сигналами протонів ароматичних ядер (7.4-6.8 м. д.) та протонів метиленових груп, зв'язаних з ароматичними ядрами (3.4-3.1 м. д.), що свідчить про утворення нового карбон-карбонного зв'язку за місцем розриву кратного зв'язку метакрилового фрагменту. Інші сигнали відповідають протонам фрагментів вихідних ненасичених сполук (табл. 2).

Нами досліджено антимікробну дію синтезованих сполук **1-3** відносно музейних штамів бактерій (*S. aureus* ATCC 6538, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027), та дріжджових грибів (*C. albicans* ATCC 885-653).




Як показали проведені експерименти, синтезовані сполуки характеризувалися протимікробною активністю щодо запропонованих тест-мікроорганізмів, окрім споруутворюючих грампозитивних паличок *B. Subtilis* (табл. 3).

Найвищу чутливість культура грампозитивних коків виявила до сполуки **3c** (МБцК становила 31.2 мкг/мл). Сполука **3a** на культуру *S. aureus* діяла бактерицидно в розведенні 125 мкг/мл, а інші речовини характеризувалися слабкою бактериостатичною дією.

Ефективність естерів **1-3** щодо грамнегативних паличок була різною. Чутливість культури *E. coli* до синтезованих сполук коливалася в межах 31.2-125 мкг/мл. Виключення становила сполука **1c**, яка не мала антимікробної дії на культуру кишкових паличок. З дещо більшою силою синтезовані речовини пригнічували ріст іншої грамнегативної тест-культури *P. aeruginosa*. Сполуки **1a**, **3a-c** були ефективними проти синьо-гнійних паличок у розведенні 31.2 мкг/мл.

Таблиця 2

Характеристика ІЧ та ЯМР¹H спектрів додецилових, 2-(диметиламіно)етилових та 2,3-епоксипропілових естерів 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот **1-3**

№	ІЧ спектр		Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.
	ν (SCN), см ⁻¹	ν (C=O), см ⁻¹	
1a	2160	1732	7.37-7.16 м (5H, Ph); 4.16-4.05 м (2H, OCH ₂); 3.37 д.д., 3.24 д.д. (2H, CH ₂ Ph); 1.70 с (3H, CCH ₃); 1.61 т (2H, OCH ₂ CH ₂); 1.39 т (2H, CH ₂ CH ₃); 1.25 с (16H, 8 (-CH ₂ -)), 0.86 т (3H, CH ₂ CH ₃).
1b	2156	1732	7.25-6.92 м (4H, C ₆ H ₄); 4.18-4.07 м (2H, OCH ₂); 3.37 д.д., 3.23 д.д. (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 2.25 с (3H, CH ₃ C ₆ H ₄); 1.70 с (3H, CCH ₃); 1.61 т (2H, OCH ₂ CH ₂); 1.39 т (2H, CH ₂ CH ₃); 1.27 с (16H, 8(-CH ₂ -)), 0.85 т (3H, CH ₂ CH ₃).
1c	2160	1728	7.21-6.84 м (4H, C ₆ H ₄); 4.17-4.04 м (2H, OCH ₂); 3.75 с (3H, CH ₃ C ₆ H ₄); 3.38 д.д., 3.25 д.д. (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 1.71 с (3H, CCH ₃); 1.62 т (2H, OCH ₂ CH ₂); 1.40 т (2H, CH ₂ CH ₃); 1.25 с (16H, 8(-CH ₂ -)), 0.85 т (3H, CH ₂ CH ₃).
2a	2160	1732	7.44-7.22 м (5H, Ph); 4.24-3.98 м (4H, OCH ₂ CH ₂); 3.29 д.д., 3.11 д.д. (2H, CH ₂ Ph); 2.26-2.20 м (6H, N(CH ₃) ₂); 1.71 т (3H, CCH ₃).
2b	2156	1736	7.14-7.03 м (4H, C ₆ H ₄); 4.26-4.02 м (4H, OCH ₂ CH ₂); 3.31 д.д., 3.14 д.д. (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 2.36 с (3H, CH ₃ C ₆ H ₄); 2.28-2.22 м (6H, N(CH ₃) ₂); 1.68 т (3H, CCH ₃).
2c	2160	1724	7.18-7.04 м (4H, C ₆ H ₄); 4.24-3.96 м (4H, OCH ₂ CH ₂); 3.40 с (3H, CH ₃ OC ₆ H ₄); 3.34 д.д., 3.09 д.д. (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 2.30-2.24 м (6H, N(CH ₃) ₂); 1.69 т (3H, CCH ₃).
3a	2160	1728	7.40-7.22 м (5H, Ph); 4.59-4.53 м, 4.05-4.00 м (2H, OCH ₂); 3.40-3.22 м (3H, CH ₂ Ph, CH); 2.83 т (H-цис), 2.72-2.68 м (H-транс) (2H, ); 1.70 с (3H, CCH ₃).
3b	2156	1732	7.20-7.11 м (4H, C ₆ H ₄); 4.56-4.49 м, 4.02-3.95 м (2H, OCH ₂); 3.34-3.16 м (3H, CH ₂ C ₆ H ₄ , CH); 2.83 т (H-цис), 2.73-2.67 м (H-транс) (2H, ); 2.28 с (3H, CH ₃ C ₆ H ₄); 1.71 с (3H, CCH ₃).
3c	2160	1728	7.18-6.88 м (4H, C ₆ H ₄); 4.58-4.52 м, 4.06-3.99 м (2H, OCH ₂); 3.74 с (3H, CH ₃ O); 3.32-3.15 м (3H, CH ₂ C ₆ H ₄ , CH); 2.83 т (H-цис), 2.73-2.66 м (H-транс) (2H, ); 1.68 с (3H, CCH ₃).

Усі синтезовані тіоціанати мали виражену антигрибкову дію, яка найбільш характерна для сполук **1a** і **3c**, що бактеріостатично діяли на культуру дріжджових грибів в розведенні 15.6 мкг/мл.

Таблиця 3

Антибактеріальні та анти грибкові властивості додецилових, 2-(диметиламіно)етилових та 2,3-епоксипропілових естерів 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот 1-3

Сполуки	Досліджувані мікроорганізми									
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>		<i>B. cereus</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1a	250	500	31.2	62.5	15.6	31.2	н/а	н/а	31.2	62.5
1b	125	250	125	250	31.2	62.5	н/а	н/а	62.5	125
1c	125	250	н/а	н/а	125	250	н/а	н/а	62.5	125
2a	125	250	62.5	125	62.5	125	н/а	н/а	62.5	125
2b	250	500	125	250	125	250	н/а	н/а	125	250
2c	125	250	62.5	125	62.5	125	н/а	н/а	62.5	125
3a	62.5	125	31.2	62.5	62.5	125	н/а	н/а	31.2	62.5
3b	125	250	125	250	250	500	н/а	н/а	31.2	62.5
3c	15.6	31.2	31.2	62.5	15.6	31.2	н/а	н/а	31.2	62.5

Таким чином, результати досліджень антимікробних властивостей дозволяють стверджувати про достатню ефективність синтезованих сполук **1-3** в плані антигрибкової, а окремих і антимікробної активності, що розкриває перспективи створення на їх основі нових антимікробних препаратів.

Аналіз впливу структури алкоксильного фрагменту в молекулах естерів 2-тіоціанато-3-арилпропіонових кислот показує, що найбільш ефективним в плані одержання біологічно активних сполук є введення гліцидильного фрагменту, що узгоджується з даними досліджень антимікробної активності тіоціанатних похідних алілгліцидилового етеру [6] та вінілоксиетилового етеру гліцидолу [7, 8].

Експериментальна частина

ІЧ спектри синтезованих сполук записані у тонкій плівці на спектрофотометрі Specord M80. Спектри ЯМР ^1H зняті в DMSO-d_6 на спектрометрі Varian Mercury, робоча частота 400 МГц, внутрішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (елюент: гексан – хлороформ 5:2).

Додециловий естер 2-тіоціанато-2-метил-3-фенілпропіонової кислоти (1a)

До 20 мл (0.087 моль) додецилметакрилату, 11.0 г (0.113 моль) роданіду калію і 3.6 г (0.01 моль) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 450 мл водно-ацетонової суміші (1:3.5) додавали при перемішуванні протягом 1.5 год. 20.0 г (0.105 моль) тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся при температурі $-10 \div -5^\circ\text{C}$ протягом 2.5 год. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 200 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою і сушили хлоридом кальцію. Після відгонки ефіру і суміші тіо- та ізотіоціанатобензолу у вакуумі залишок хроматографували на колонці з Al_2O_3 (елюент – гексан-хлороформ 5:2). Одержали 18.3 г (54%) сполуки **1a** ($d_4^{20}=1.0031$, $n_D^{20}=1.5024$, MR_D (знайдено - 114.71, обчислено - 114.88)). Знайдено, %: N 3.49; S 8.11. $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{S}$. Обчислено, %: N 3.60, S 8.23.

Таким же чином одержані сполуки **1b** і **1c**.

2-(Диметиламіно)етиловий естер 2-тіоціанато-2-метил-3-фенілпропіонової кислоти (2a)

До 12.6 г (11 мл) (0.08 моль) (2-диметиламіно)етилметакрилату, 10.9 г (0.112 моль) роданіду калію і 3.9 г (0.012 моль) гексагідрату тетрафлуороборату купруму (II) і в 300 мл водно-ацетонової суміші (1:3) додавали протягом 1.5 год. 20 г (0.105 моль) тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся при $-10 \div -5^\circ\text{C}$ протягом 2 год. По закінченні реакції в реакційну суміш додавали 150 мл води і екстрагували 200 мл діетилового етеру. Після відгонки ефіру залишок розчиняли у бензолі та пропускали аміак протягом 1 год. для переведення фенілзотіоціанату у фенілтіосечовину. Після відокремлення утвореної тіосечовини упарювали бензол на роторному випарювачі і залишок хроматографували на колонці з Al_2O_3 (елюент елюент – гексан – хлороформ – метанол (5:1:1)). Після ІЧ-спектрофотометричного аналізу одержаних фракцій одержали 9.1 г (39%) сполуки **2a** у вигляді в'язкої рідини темно-оранжевого кольору ($d_4^{20}=1.1261$, $n_D^{20}=1.5389$, MR_D (знайдено - 81.33, обчислено - 81.50)). Знайдено, %: N 9.57, S 11.06. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: N 9.58, S 10.97.

Аналогічно синтезовані сполуки **2b** і **2c**.

2,3-Епоксипропіловий естер 2-тіоціанато-2-метил-3-фенілпропіонової кислоти (3a)

До 11.5 мл (0.08 моль) 2,3-епоксипропілметакрилату, 10.5 г (0.108 моль) роданіду калію і 4.15 г (0.012 моль) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 300 мл водно-ацетонової суміші (1:3) додавали при перемішуванні протягом

1.5 год. 20.0 г (0.104 моль) тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся при температурі -5°C протягом 2 год. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 200 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою і сушили хлоридом кальцію. Після відгонки ефіру залишок хроматографували на колонці з Al_2O_3 (елюент – гексан-хлороформ 5:3). Одержали 13.8 г (62%) сполуки **3a** у вигляді в'язкого мастила оранжевого кольору ($d_4^{20}=1.2107$, $n_D^{20}=1.5485$, M_{R_D} (знайдено - 72.81, обчислено - 72.70)). Знайдено, %: N 4.98; S 11.41. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: N 5.05, S 11.56.

Аналогічно синтезовані речовини **3b** і **3c**.

Протимікробну активність синтезованих речовин визначали за допомогою методу серійних розведень у рідкому живильному середовищі (МПБ).

Спочатку готували 1% маточні розчини речовин у ДМФА. Безпосередньо перед дослідом їх розводили в МПБ від 1:20 до 1:640. У кожен пробірку вносили по 0.2 мл бактеріальної суспензії досліджуваних культур з концентрацією мікробних тіл 10^5 в 1 мл. Посіви інкубували при 37°C протягом 18-24 год, після чого візуально враховували наявність чи відсутність росту мікроорганізмів. За мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК) приймали ту найменшу кількість речовини, в присутності якої відбувалось пригнічення росту культури. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату. Висвіаючи 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 диметилформаміду.

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

РЕЗЮМЕ

Взаємодією тетрафлуороборатів арилдіазонію з додециловим, 2-(диметиламіно)етиловим та 2,3-епоксипропіловим естерами метакрилової кислоти в присутності тиоціанатів одержані відповідні естери 2-тиоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот. Встановлено, що синтезовані речовини характеризуються антигрибковими властивостями. Найвища активність спостерігається у випадку поєднання в структурі 2-тиоціанато-3-арилпропіонатів тиоціанатної групи та гліцидильного фрагменту.

РЕЗЮМЕ

Взаимодействием тетрафтороборатов арилдиазония с додециловым, 2-(диметиламино)этиловым и 2,3-эпоксипропиловым эфирами метакриловой кислоты в присутствии тиоцианатов получены эфиры 2-тиоцианато-2-метил-3-арилпропионовых кислот. Установлено, что синтезированные вещества обладают противомикробными свойствами. Наибольшая активность проявляется при наличии в структуре 2-тиоцианато-3-арилпропионатов тиоцианатной группы и глицидильного фрагмента.

SUMMARY

The esters of 2-thiocyanato-2-methyl-3-arylpropanic acids were synthesized by interaction of aryl diazonium tetrafluoroborates with dodecyl, 2-(dimethylamino)ethyl and 2,3-epoxypropyl esters of methacrylic acids at presence of thiocyanates. It was shown, that the obtained compounds have the antimicrobial properties. The highest activity is displayed at presence of thiocyanate and glycidol-groups in structure of 2-thiocyanato-3-arylpropanates.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грищук Б. Д. Реакции ароматических солей диазония с непредельными соединениями в присутствии нуклеофилов / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак [и др.] // Успехи химии. – 1994. – Т.63. – С.269-279.
2. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський [та ін.] // Журн. органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т.6, Вип. 3(23). – С. 16-32.
3. Pataj S. The chemistry of functional groups: The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives / S. Pataj. – New York: Wiley-Interscience, 1977. – Pt. 2. – P. 819–886.
4. Грищук Б. Д. Тиоціанатоарилірованіе ефіров акрилової і метакрилової кислот / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак // Журн. общей химии. – 1989. – Т. 59, Вып. 5. – С. 1969-1972.
5. Горбовой П. М. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато-1-алкоксикарбонил-2-арилэтанов / П. М. Горбовой, В. Н. Нивалов, Н. Г. Проданчук, В. Г. Синченко и др. // Хим.-фарм. журнал. – 1990. – Т. 24, №2. – С. 139, 140.
6. Синтез і антимікробні властивості (2-тиоціанато-3-аренпропосиметил)оксиранов / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загрчук, П. М. Горбовой [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 1999. – Вып. 1. – С. 22–23.
7. Взаємодія тетрафтороборатів арелдіазонія з винилоксиетиловим ефіром гліцидола в присутстві тиоціанато-групи / П. М. Горбовой, Г. Я. Загрчук, В. С. Барановський [и др.] // Журн. общей химии. – 2000. – Т. 70, Вып. 11. – С. 1872-1875.
8. Синтез 2-[2-(1-тиоціанато-2-арилетокси)етоксиметил]оксиранів та дослідження їх антимікробних властивостей / Б. Д. Грищук, С. І. Климнюк, П. М. Горбовий [та ін.] // Наукові записки Тернопільського державного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 2000. – Вип. 4. – С. 10-15.

Поступило до редакції 25.05.2010 р.