

4. Взаимодействие тетрафтороборатов арилдиазония с аллилметакрилатом в присутствии роданид-аниона / Б. Д. Гришук, В. С. Барановский, Г. Н. Тулайдан [и др.] // Журн. общей химии. – 2006. – Т. 76. – Вып. 6. – С. 978-980.
5. Гришук Б. Д. Реакції бісдіазотованих солей ароматичних мостикових діамінів з алкенами і алкадієнами в присутності хлорид-аніону / Б. Д. Гришук // Наукове видання – препринт. – Київ: НМК ВО. – 1993. – 24 с.
6. Ганущак Н. И. Взаимодействие акрилатов с 4,4'-тетразонийдиарилами и O,O-диалкилдитиофосфатами калия / Н. И. Ганущак, Н. Д. Обушак, И. С. Федорович // Укр. хим. журн. – 1987. – Т. 53, №9. – С. 970–972.
7. О взаимодействии солей м-фениленбисдиазония с непредельными соединениями / Н. Д. Обушак, Н. И. Ганущак, А. И. Лесюк и др. // Журн. орг. химии. – 1997. – Т. 33. – Вып. 4. – С. 490–493.
8. Реакции арилдиазоний тетрафтороборатов с солями неорганических и органических кислот / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Г. Я. Загричук [и др.] // Журн. общей химии. – 1999. – Т. 69, Вып 8. – С. 1349–1353.
9. Барановський В.С. Дедіазоніювання тетрафлуороборату 4,4'-дифенілтетразонію у присутності сульфуровмісних нуклеофілів / В. С. Барановський, В. М. Яцюк, Б. Д. Гришук // Наук. записки ТНПУ ім. В. Гнатюка [Серія: хімія]. – 2009. – Вип. 16. – С. 23–28.
10. Барановський В. С. Тетрафлуороборати 4,4'-дифенілтетразонію в реакціях з сульфуровмісними нуклеофілами / В. С. Барановський, В. М. Яцюк, Б. Д. Гришук // XXII Укр. конф. з органічної хімії. Тези доп. – Ужгород, 2010. – С. 79.
11. Бырько В. М. Дитиокарбаматы / В. М. Бырько. – М.: Наука, 1984. – 341 с.
12. 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.
13. Saunders K. H. Aromatic Diazo Compounds : 3-rd Ed. / K. H. Saunders, R. L. M. Allen. – London: Hodder Arnold, 1985. – 899 p.
14. Heat Capacities, Enthalpies of Transition, and Thermodynamic Properties of the Three Solid Phases of p-Dichlorobenzene from 20 to 330 K / A. Dworkin, P. Figuiere, M. Ghelfenstein [et al] // J. Chem. Thermodyn. – 1976. – Vol. 8. – P. 835–844.
15. Dreisbach R. R. Physical Data on Some Organic Compounds / R. R. Dreisbach, R. A. Martin // Ind. Eng. Chem. Res. – 1949. – Vol. 41. – P. 2875-2878.
16. Riemschneider R. Thiocarbamates and Related Compounds. X.1 a New Reaction of Thiocyanates / R. Riemschneider // J. Am. Chem. Soc. – 1956. – Vol. 78, N. 4. – P. 844–847.
17. Chen D. W. Hypervalent Iodine in Synthesis. XX. Synthesis of p-Phenylene Bis(Dithiocarbamates) / Da Wei Chen, Yong Da Zhang, Zhen Chu Chen // Synth. Commun. – 1995. – Vol. 25. – N. 11. – P. 1627–1631.

Поступило до редакції 17.05.2011 р.

С. В. Василюк

Національний університет “Львівська політехніка”

УДК 547.543:547.26.122

СИНТЕЗ ТА ПРОГНОЗОВАНИЙ СКРИНІНГ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ S-ГІДРОКСИ(АРИЛ)МЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 4-АЦЕТИЛАМІНОБЕНЗЕНТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

Алкілові естери 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти є малотоксичними сполуками і проявляють широкий спектр протимікробної дії [1]. Однак, практичному застосуванню цих сполук часто перешкоджає їх низька гідрофільність.

Присутність ОН-групи у тільному фрагменті S-естерів тіосульфокислот суттєво впливає на їх реакційну здатність, фізико-хімічні і біологічні властивості, зокрема збільшує гідрофільність цих сполук і підвищує їх проникність через мембрани клітин мікроорганізмів [2, 3].

Одним із способів одержання S-(1-гідрокси)алкілових естерів тіосульфокислот є приєднання тіосульфокислот до аліфатичних альдегідів [4].

В даній роботі досліджено приєднання тіосульфокислот до ароматичних альдегідів на прикладі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. Оскільки вказана тіосульфокислота є малостійкою, то її одержували *in situ* при підкисленні до рН=3 суспензій солей лужних металів цієї тіосульфокислоти в органічних розчинниках.

Результати досліджень показали, що взаємодію 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти з ароматичними альдегідами доцільно проводити у водно-ацетоновому середовищі в присутності цинку хлориду при 20°C. Встановлено, що в даних умовах відбувається утворення продуктів приєднання – S-гідрокси(арил)метилових естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти (**1a-d**), а також продуктів приєднання-відщеплення – тіоацеталів (**2a-d**):

(*Antiinflammatory*), антиостеопорозного (*Antiosteoporotic*), антиастматичного (*Antiasthmatic*) та антитромботичного (*Antithrombotic*) ефектів, оскільки ймовірність (P_a) прояву цих ефектів, обчислена з допомогою програми PASS становить 73%.

Експериментальна частина

ІЧ спектри синтезованих сполук зняті на спектрофотометрі "SPECORD M 80" в таблетках з КВг. Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі "Varian VXR-300", робоча частота – 300 МГц, внутрішній стандарт – ТМС. Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук проводили методом ТШХ на пластинках "Silufol UV 254".

Взаємодія 4-ацетиламінобензентіосульфону калію з бензальдегідом. До розчину 1 г (0.0037 моль) 4-ацетиламінобензентіосульфону калію в 10 мл ацетону і 7 мл води при кімнатній температурі і постійному перемішуванні додавали по краплях 0.19 г (0.0018 моль) бензальдегіду. В реакційну суміш вносили каталітичну кількість ZnCl_2 і 4М розчином хлоридної кислоти доводили рН до 4. Реакційну масу витримували впродовж однієї доби. Розчинник упарювали у вакуумі. Одержану суміш продуктів моноприєднання та приєднання-відщеплення розділяли кристалізацією з метанолу. Одержано продукту моноприєднання S- -гідроксибензил-4-ацетиламінобензен-тіосульфону (**1a**) 0.438 г (35%). Вихід продукту приєднання-відщеплення (**2a**) 0.174 г (17%).

Взаємодія 4-ацетиламінобензентіосульфону калію з 4-нітробензальдегідом. До розчину 0.52 г (0.0035 моль) 4-нітробензальдегіду в 10 мл ацетону при кімнатній температурі і постійному перемішуванні додавали розчин 2 г (0.007 моль) 4-ацетиламінобензентіосульфону калію в 5 мл води і 10 мл ацетону. До реакційної маси додавали каталітичну кількість ZnCl_2 і доводили рН реакційної маси до 4 (додаванням 4М HCl). Через добу розчинник декантували з утвореної в ході реакції маслянистої маси, яку промивали водою і одержували кристалічний продукт моноприєднання світло-жовтого кольору. Вихід S- -гідрокси-4'-нітробензил-4-ацетиламінобензентіосульфону (**1b**) перекристалізованого з метанолу 1.05 г (37%).

Після упарювання розчинника в вакуумі одержали продукт жовтого кольору, який промивали водою. Вихід продукту приєднання-відщеплення (**2b**) перекристалізованого з ізопропанолу 0.398 г (18%).

Взаємодія 4-ацетиламінобензентіосульфону калію з 4-диметиламінобензальдегідом. До розчину 0.27 г (0.0018 моль) 4-диметиламінобензальдегіду в 10 мл ацетону при кімнатній температурі і постійному перемішуванні додавали розчин 1 г (0.0037 моль) 4-ацетиламінобензентіосульфону калію в 7 мл води і каталітичну кількість ZnCl_2 . рН реакційної маси доводили до 4 (додаванням 4М HCl). Реакційну масу витримували впродовж однієї доби. Осад, який випав, відфільтровували та промивали водою. Вихід S- -гідрокси-4'-диметиламінобензил-4-ацетиламінобензентіосульфону (**1c**) перекристалізованого з метанолу 0.635 г (45%). Після упарювання розчинника у вакуумі, одержали продукт оранжевого кольору. Вихід продукту (**2c**) перекристалізованого з етанолу становить 0.463 г (21%).

Взаємодія 4-ацетиламінобензентіосульфону калію з 4-бензилоксibenзальдегідом. До розчину 0.38 г (0.0018 моль) 4-бензилоксibenзальдегіду в 10 мл ацетону при кімнатній температурі і постійному перемішуванні додавали розчин 1 г (0.0037 моль) 4-ацетиламінобензентіосульфону калію в 7 мл води і каталітичну кількість ZnCl_2 . 4М розчином хлоридної кислоти доводили рН реакційної маси до 4. Реакційну масу витримували впродовж однієї доби. Осад, що випав, відфільтрували, а розчинник упарювали у вакуумі. Одержану суміш продуктів приєднання-відщеплення і моноприєднання розділяли кристалізацією з метанолу. Вихід продукту моноприєднання S- -гідрокси-4'-бензилоксibenзил-4-ацетиламінобензентіосульфону (**1d**) становить 0.856 г (52%). Також одержано 0.366 г (15%) продукту приєднання-відщеплення (**2d**).

РЕЗЮМЕ

Досліджено приєднання тіосульфокислот до ароматичних альдегідів та синтезовано серію невідомих раніше гідрокси(арил)метилових тіосульфоестерів. На основі даних віртуального фармакологічного скринінгу (PASS) синтезованих сполук, визначено перспективні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень.

РЕЗЮМЕ

Исследовано присоединение тиосульфокислот к ароматическим альдегидам и синтезировано серию неизвестных ранее гидроксид(арил)метиловых тиосульфозэфиров. На основе данных виртуального фармакологического скрининга (PASS) синтезированных соединений, определены перспективные направления их экспериментальных биологических исследований.

SUMMARY

Addition of thiosulfoacids to aromatic aldehydes has been investigated and series of new hydroxy(aryl)methyl thiosulfoesters has been synthesized. On the basis of information of virtual pharmacological screening (PASS) of the synthesized compounds the perspective directions of their experimental biological researches were identified.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хімія і застосування ефірів тиосульфокислот / В. І. Лубенець, В. П. Новіков, О. В. Лужецька-Швед [та ін.] // Вісник ДУ "Львівська політехніка". "Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 1997. – № 332. – С. 215-219.
2. Пат. UA 63325 А. Україна. МПК 7 А01N29/08. 31/14. 33.00. Біоцид для захисту нафтопродуктів та обладнання нафтопереробних підприємств від біопошкоджень / Новіков В. П., Лубенець В. І., Баранович Д. Б. – № 2003042917; Заявл. 03.04.2003; Опубл. 15.01.2004. – Бюл. № 1.
3. Пат. 67037 А. Україна. МПК 7 С07С381/00, С07С381/04. □-Гідроксіалкілові S-естери тиосульфокислот, спосіб їх отримання, алкілюючий реагент солей тиосульфокислот / Лубенець В. І., Баранович Д. Б., Новіков В. П. // № 2003054926; Заявл. 29.05.2003; Опубл. 15.06.2004. – Бюл. № 6.
4. Лубенець В. І. Синтез S- -гідроксіалкілових ефірів гетероциклических тиосульфокислот / В. І. Лубенець, Н. Е. Стадницькая, В. П. Новіков // Хімія гетероцикл. соед. – 2001. – №3. – С. 403-404.
5. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // Bioinformatics. – 2000. – V. 16 (8). – P. 747-748.

Поступило до редакції 29.05.2011 р.

**Б. М. Петрушка, Г.М. Тулайдан, О. В. Покришко*,
С. І. Климнюк*, В. С. Барановський, Б. Д. Грищук**

**Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка
* Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського**

УДК 547.53:311.37

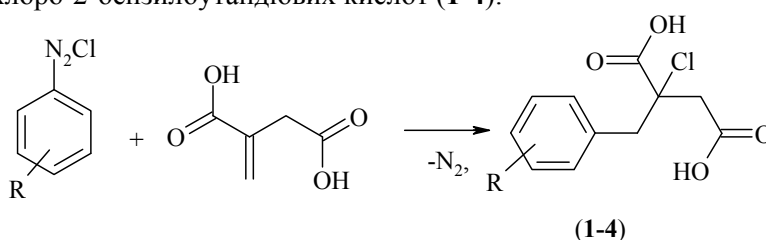
СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 2-ХЛОРО(ТІОЦІАНАТО)-2-БЕНЗИЛБУТАНДІОВИХ КИСЛОТ

Значний інтерес як в синтетичному, так і теоретичному плані представляє введення в реакцію аніонарилювання ненасичених дикарбонових кислот та їх похідних, які на сьогоднішній день епізодично вивчені лише в реакції Меєрвейна [1, 2].

Так, в роботі [3] показано, що реакція хлоридів арилдіазонію з ітаконовою та аконітовою кислотами проходить з елімінуванням хлороводню і декрбоксілюванням однієї карбоксильної групи та утворенням продуктів арилювання – α -бензилакрилових та арилітаконових кислот з виходом ~20%.

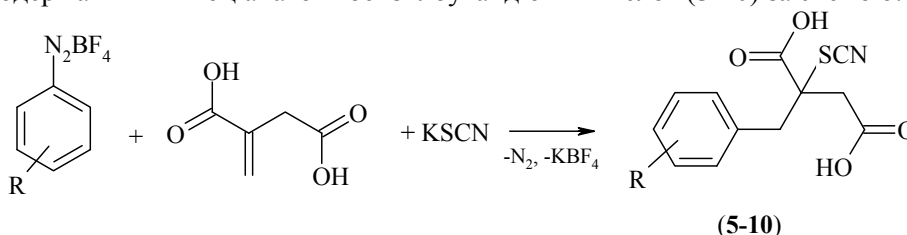
З метою з'ясування впливу структури замісників на реакційну здатність похідних α,β -ненасичених кислот в реакціях Меєрвейна та аніонарилювання нами вивчено купрокаталітичну взаємодію хлоридів та тетрафлуороборатів арилдіазонію з ітаконовою кислототою.

Нами встановлено, що хлориди арилдіазонію взаємодіють з ітаконовою кислототою з виділенням азоту діазогрупи і приєднанням за місцем розриву кратного карбон-карбонового зв'язку арильного радикала і хлору з утворенням 2-хлоро-2-бензилбутандіових кислот (**1-4**):



R = 2-Me (**1**), 4-Me (**2**), 4-MeO (**3**), 4-Br (**4**)

Тетрафлуороборати арилдіазонію взаємодіють з дослідженою ненасиченою сполукою в присутності роданіду калію з одержанням 2-тіоціанато-2-бензилбутандіових кислот (**5-10**) за схемою:



R = H (**5**), 2-Me (**6**), 3-Me (**7**), 4-Me (**8**), 4-MeO (**9**), 4-Br (**10**)

Реакція хлороарилування відбувається у водно-ацетоновому середовищі (1:2) при 25÷30°C в присутності каталізатора – хлориду купруму (II), а тіоціанатоарилування проходить у водно-ацетоновому середовищі (1:2.5) при -15÷-10°C в присутності тетрафлуороборату купруму (II). Виходи продуктів