

виділявся при -22°C впродовж 2 год. По закінченні реакції в реакційну суміш додавали 50 мл води і екстрагували 50 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили кальцій хлоридом. Після упарювання етеру, реакційну суміш упарювали при зниженому тиску до об'єму 20 мл, після чого охолоджували і витримували при -20°C впродовж доби. Спостерігалось утворення безбарвних кристалів, після перекристалізації яких з метанолу одержали 5.0 г (60%) сполуки **1b** з $T_{\text{пл}} = 91^{\circ}\text{C}$.

Аналогічно одержані сполуки **2b**, **3b**.

ЛІТЕРАТУРА

1. Erian A. W. Sherif S. M. The chemistry of thiocyanic esters. Tetrahedron. 1999. N. 55. P. 7957–8024.
2. Symchak R.V., Baranovskii V.S. Recent advances in the synthetic application of anionarylation of unsaturated compounds. Natural Sciences: History, the Present Time, the Future, EU Experience. Wloclawek: Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2019. P. 154-156.
3. Grishchuk B. D., Baranovskii V. S., Gorbovy P. M., Ganushchak N. I. Reaction of arenediazonium tetrafluoroborates with N,N-methylenediacyrlamide in the presence of thiocyanate anions. Russian Journal of General Chemistry. 2003. Vol. 73, № 6. P. 957–960.
4. Grishchuk B. D., Baranovskii V. S. Synthesis of 5-arylsubstituted thiazol-4-one acetyl and amino derivatives by the heterocyclization of the products of acrylamide thiocyanatoarylation. Russian Journal of General Chemistry. 2011. Vol. 81, № 9. P. 1896–1899.

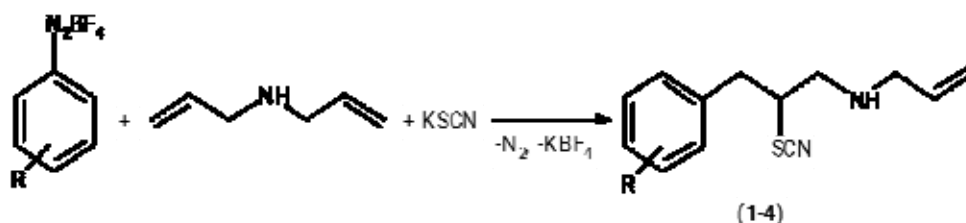
*Шевчук Софія, Харів Марія
Науковий керівник – доц. Тулайдан Галина*

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ ТІОЦІАНАТОАРИЛЮВАННЯ ДІАЛІЛАМІНУ

Раніше досліджено тіоціанатоарилювання біненасичених сполук із ізольованими кратними зв'язками, що входять до складу різних фрагментів на прикладі N-алілакриламідів і алілметакрилату [1, 2]. Було показано, що цей процес обмежується тільки подвійним зв'язком акрилатного фрагменту.

Для того, щоб з'ясувати вплив аміногрупи на активацію кратних вуглець-вуглецевих зв'язків біненасичених сполук, нами досліджений діаліламін у реакції тіоціанатоарилювання.

Встановлено, що тетрафлуороборати арилідіазонію реагують із діаліламіном за присутності роданід-аніонів і каталітичних кількостей солей міді (II) у ацетоновому середовищі із утворенням N-аліл-2-тіоціанато-3-арилпропанамінів 1-4 за схемою:



R = H (**1**), 4-CH₃ (**2**), 4-CH₃O (**3**), 4-Br (**4**)

Реакція відбувається в діапазоні температур -10 – -5°C , оптимальним співвідношенням реагентів є: сіль діазонію – ненасичена сполука – калій роданід – каталізатор складає 1.5:1:1.5:0.15. Виходи адуктів **1-4** становлять 35-44%. Реакція супроводжується побічним

процесом, зокрема, утворюється суміш тіо- та ізотіоціанатоаренів, що відбувається за маршрутом реакції Гаттермана-Зандмейсера і невстановленої будови смолоподібних речовин.

Підвищуючи температуру і вводячи двократний надлишок солі діазонію та аніоноїдного реагенту не вдалось змінити регіоселективність процесу і практично вплинути на вихід продуктів тіоціанатоарилування. Було встановлено, що навіть використовуючи чотирикратні надлишки арилуючого і аніоноїдного реагентів другий кратний зв'язок діаліламіну не буде вступати у реакцію.

Виходи, константи, дані елементного аналізу синтезованих речовин 1-4 подані в табл. 1.

Будову синтезованих сполук **1-4** підтверджено даними ІЧ і ¹Н ЯМР спектроскопії. ІЧ спектри тіоціанатів **1-4** містять смуги поглинання, що відповідають валентним коливанням тіоціанатної групи в області 2164-2152 см⁻¹, аміногрупи – 3388-3376 см⁻¹, кратного зв'язку вільного алільного фрагменту 1648-1640 см⁻¹. Деформаційні коливання вінільної групи алільного фрагменту відповідають смугами поглинання при 996-992 і 928-920 см⁻¹, а ароматичного фрагменту – 800-792 см⁻¹ (у випадку сполуки **1** – 764 см⁻¹) [3].

Спектри ¹Н ЯМР тіоціанатів **1-4** характеризуються сигналами протонів ароматичних ядер в ділянці 7.49-6.83 м.ч (мультиплет). Протони СН₂- і СН-груп алільного фрагменту утворюють мультиплети при 5.40-5.28 та 5.98-5.83 м.ч., відповідно, протони СН₂-груп, зв'язаних з ароматичними ядрами – два дублети при 3.37-3.35 м.ч та 3.21-3.18 м.ч., а протони СН₂-груп, зв'язаних з атомом нітрогену – триплети в області 3.19-3.06 м.ч. Протони метинової групи, зв'язаної з тіоціанатною, характеризуються дублетами дублетів при 3.73-3.60 м.ч., а протон аміногрупи зміщений в область слабкого поля і утворює широкий синглет при 9.72-9.64 м.ч. (табл. 2).

Таблиця 1

Виходи, константи та дані елементного аналізу N-аліл-2-тіоціанато-3-арилпропанамінів **1-4**

№ п/п	Вихід, %	n_D^{20}	d_4^{20}	MR _D		Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
				знайдено	обчислено	N	S		N	S
1	39	1.5612	1.0792	70.32	70.15	12.18	13.93	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S	12.06	13.80
2	42	1.5568	1.0644	75.08	74.98	11.53	12.88	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ S	11.37	13.01
3	35	1.5522	1.0914	76.68	76.83	10.79	12.05	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS	10.68	12.22
4	44	1.5834	1.3374	77.59	77.84	9.04	10.43	C ₁₃ H ₁₅ BrN ₂ S	9.00	10.30

Таблиця 2

Дані ¹Н ЯМР спектрів N-аліл-2-тіоціанато-3-арилпропанамінів **1-4**

№	Хімічний зсув, δ м.ч.
---	-----------------------

ХІМІКО-БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

	Ar	-CH=	CH ₂ =	-NCH ₂ CH ₂ N -CH-	CH ₂ Ar	-NH-	R
1	7.33- 7.18 м	5.96- 5.83 м	5.39- 5.28 м	3.18 т, 3.09 т, 3.64 дд	3.36 д (J _{HH} 7.2 Гц) 3.18 д (J _{HH} 6.9 Гц)	9.69 ш. с	–
2	7.14- 7.08 м	5.97- 5.84 м	5.39- 5.29 м	3.19 т, 3.07 т, 3.60 дд	3.36 д (J _{HH} 7.2 Гц) 3.20 д (J _{HH} 6.9 Гц)	9.66 ш. с	2.31 с
3	7.12- 6.83 м	5.98- 5.86 м	5.38- 5.30 м	3.17 т, 3.06 т, 3.69 дд	3.37 д (J _{HH} 7.1 Гц) 3.19 д (J _{HH} 6.8 Гц)	9.64 ш. с	3.73 с
4	7.49- 7.15 м	5.96- 5.84 м	5.40- 5.29 м	3.19 т, 3.10 т, 3.73 дд	3.35 д (J _{HH} 7.4 Гц) 3.21 д (J _{HH} 7.0 Гц)	9.72 ш. с	–

Таким чином, на прикладі діаліламіну встановлено, що у випадку наявності в молекулі біненасиченої сполуки двох кратних вуглець-вуглецевих зв'язків у складі алільних фрагментів, реакції аніонарилювання проходять за участю лише одного. Основними факторами, які зумовлюють таку регіоселективність реакції є значно нижча реакційна здатність кратних зв'язків у складі алільних фрагментів, домінування конкуруючих процесів утворення аніонаренів за маршрутом реакції Гаттермана-Зандмейєра та можливість виведення продуктів реакції зі сфери реакційного комплексу. Перший з цих факторів зумовлений зменшенням ступеня активації подвійного зв'язку електроноакцепторними групами, адже у випадку алільного фрагменту даний вплив не є безпосереднім, а передається через метиленову групу. Роль конкуруючих процесів є також однією з вирішальних, оскільки реакції аніонарилювання і Гаттермана-Зандмейєра відбуваються в близькому температурному режимі, що, здебільшого, приводить до кінетичного контролю процесу: швидкість і ймовірність утворення реакційних комплексів, в яких утворюються аніонарени зростає зі зменшенням концентрації ненасиченої сполуки і збільшенням концентрації продуктів. Крім цього, продукти реакції здатні до комплексоутворення з каталізатором – йонами купруму, що інактивує каталітичний процес аніонарилювання. За рахунок різниці в розчинності продуктів аніонарилювання та вихідного ненасиченого субстрату, а також їх комплексоутворення з каталізатором відбувається виведення продуктів реакції зі сфери реакційного комплексу.

Аналіз функціональних груп в структурі тіоціанатоарильованих похідних аліламіну вказує на перспективність досліджень їх біологічної активності.

Нами досліджено протимікробну дію синтезованих речовин **1-4** на штами грампозитивних (*S. aureus* ATCC 6538), спороутворюючих (*B. subtilis* ATCC 6633), грамнегативних (*E. coli* ATCC 25922) бактерій та дріжджових грибів (*C. albicans* ATCC 885-653). Протимікробні властивості N-аліл-2-тіоціанато-3-арилпропанамінів **1-4** представлені в табл. 3.

Протимікробні властивості N-аліл-2-тіоціанато-3-арилпропанамінів 1-4

Сполука	Досліджувані культури мікроорганізмів							
	<i>S. aureus</i>		<i>B. subtilis</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>	
	МБсК*	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1	н/а	н/а	н/а	н/а	200	500	12.5	50
2	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	6.2	12.5
3	50	100	25	50	50	100	25	50
4	12.5	25	3.1	6.2	100	200	12.5	12.5

* МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація (мкг/мл),

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація (мкг/мл).

Загалом, сполуки **1-4** характеризуються достатньо високою протимікробною активністю відносно штамів стафілококів, кишкових паличок, аеробних бацил і дріжджових грибів. Сполуки **1, 2** індиферентні до досліджених культур мікроорганізмів, за винятком дріжджових грибів. Максимальну активність виявляє сполука **4**, що містять в ароматичному ядрі атом бром у *para*-положенні, яка може стати основою для створення нових протимікробних препаратів після дослідження її токсичності.

Таким чином, введення в молекули 2-тіоціанато-3-арилпропанів аліламінію фрагменту практично не впливає на ступінь їх протимікробної дії, але надає сполукам специфічної антикандидозної активності. Істотного підвищення антибактеріальної активності можна досягти модифікацією арильного фрагменту, зокрема введенням у нього атомів бром.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук **1-4** записані у вазеліновій олії на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 см⁻¹. Спектри ¹H ЯМР отримані в ДМСО-d₆ на приладі Varian Mercury (400 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз проводили за стандартними методиками. Дані елементного аналізу відповідають бруто-формулам.

Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинах Silufol UV-254 (елюент гексан : хлороформ : метанол (3:2:1)).

Протимікробну активність сполук **1-4** вивчали методом двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі – м'ясопептонному бульйоні (МПБ), з рН 7, 2-7,4. Для готування вихідного розведення 10 мг препарату розчиняли в 0,1 мл етилового спирту і до отриманого розчину додавали 0,9 мл дистильованої води. Безпосередньо перед дослідом маточні розчини розводили в 2 мл МПБ методом двократних серійних розведень. У кожен пробірку вносили по 0,2 мл бактеріальної суспензії досліджуваних культур з концентрацією

мікробних тіл 105 в 1 мл. Посіви інкубували при 37°C протягом 18-24 год. після чого візуально оцінювали наявність росту. Кожний дослід повторювали десятикратно. Результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням значення медіани.

N-аліл-2-тіоціанато-3-фенілпропанамін (1)

До 10 мл (7.6 г, 0.078 моль) діаліламіну, 4 г (0.0115 моль) гексагідрату тетрафлуороборату міді (II) і 11.4 г (0.117 моль) роданіду калію в 250 мл ацетону додавали протягом 2 год. 22.5 г (0.117 моль) тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся при -5°C протягом 3 год. Після завершення виділення азоту в реакційну суміш додавали 50 мл води і екстрагували 150 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили безводним сульфатом магнію. Після упарювання етеру залишок переганяли у вакуумі (1 мм.рт.ст.). Відбирали фракцію з $T_{\text{кип.}}$ 82-83 $^{\circ}\text{C}$. Одержали 6.7 г (39%) сполуки **1** у вигляді рідини жовтого кольору з n_D^{20} 1.5612 і d_4^{20} 1.0792. ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 3388 (–NH–), 2160 (–S–C \equiv N), 1644 (–CH=CH $_2$). Знайдено, %: N 12.18, S 13.93. C $_{13}$ H $_{16}$ N $_2$ S. Обчислено, %: N 12.06, S 13.80.

Аналогічно синтезовані речовини **2-4**.

N-аліл-2-тіоціанато-3-(4-метилфеніл)пропанамін (2)

Вихід - 42%. Рідина жовтого кольору з n_D^{20} 1.5568 і d_4^{20} 1.0644. ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3392 (–NH–), 2156 (–S–C \equiv N), 1644 (–CH=CH $_2$). Знайдено, %: N 11.53, S 12.88. C $_{14}$ H $_{18}$ N $_2$ S. Обчислено, %: N 11.37, S 13.01.

N-аліл-2-тіоціанато-3-(4-метоксифеніл)пропанамін (3)

Вихід - 35%. Рідина оранжевого кольору з n_D^{20} 1.5522 і d_4^{20} 1.0644. ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3388 (–NH–), 2156 (–S–C \equiv N), 1648 (–CH=CH $_2$). Знайдено, %: N 10.79, S 12.05. C $_{14}$ H $_{18}$ N $_2$ OS. Обчислено, %: N 10.68, S 12.22.

N-аліл-2-тіоціанато-3-(4-бромфеніл)пропанамін (4)

Вихід - 44%. В'язка рідина коричневого кольору з n_D^{20} 1.5834 і d_4^{20} 1.3374. ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3400 (–NH–), 2164 (–S–C \equiv N), 1640 (–CH=CH $_2$). Знайдено, %: N 9.04, S 10.43. C $_{13}$ H $_{15}$ BrN $_2$ S. Обчислено, %: N 9.00, S 10.30.

ЛІТЕРАТУРА

1. Grishchuk B. D., G. Ya. Zagrichuk, P. M. Gorbovoi. Reactions of aryldiazonium tetrafluoroborates with N-allylacrylamide in the presence of thiocyanate-anion. Russian Journal of General Chemistry. 1999. Vol. 69(2). P. 283-285.
2. Grishchuk B. D., Baranovskiy V.S., Simchak R.V., Tulaidan G.M., Gorbovoi P.M. Reaction of arenediazonium tetrafluoroborates with allyl methacrylate in the presence of the thiocyanate anion. Russian Journal of General Chemistry. 2006. Vol.76(6). P. 936-938.
3. Kalsi P.S. Spectroscopy of Organic Compounds : 6th Edition. New Age International, 2007. 652 p.