

П. М. Горбовой, Г. Н. Тулайдан, Б. Д. Грищук, С. И. Климнюк, Е. В. Покрышко

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА 2-ХЛОР-(БРОМ, ТИОЦИАНАТО)-1-АРИЛ-2-МЕТИЛ-3-ХЛОРПРОПАНОВ

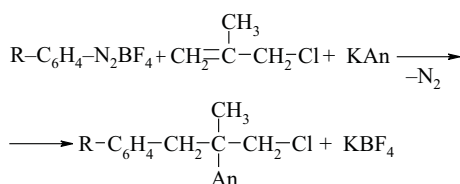
Тернопольский национальный педагогический университет им. В. Гнатюка, Тернополь, Украина; Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Горбачевского, Украина

Синтезированы 2-хлор(бром, тиоцианато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропаны и изучены их противомикробные свойства. Наиболее эффективными являются 2-хлор-1-фенил-2-метил-3-хлорпропан, 2-бром-1-*n*-метилфенил(1-*n*-метоксифенил)-2-метил-3-хлорпропаны.

Ранее реакцией анионарилирования [1] получены различные функционализированные производные непредельных соединений, являющихся биологически активными веществами [2]. Среди них в первую очередь значительный интерес представляют производные аллила, обладающие противобактериальными и противогрибковыми свойствами [3].

В связи с вышеизложенным особый интерес в этом плане представляют 2-хлор(бром, тиоцианато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропаны [4, 5].

Нами установлено, что тетрафторобораты арилдиазония энергично взаимодействуют с 2-метил-3-хлорпропаном (МХП) в водно-ацетоновой среде (1:4) в присутствии хлорида (бромид, роданида) калия с выделением азота диазогруппы и присоединением арильной группы и аниона по месту разрыва кратной связи соответственно с образованием 2-хлор(бром, тиоцианато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропанов



An = Cl, R = H (I), R = *n*-CH₃ (II), R = *n*-CH₃O (III); An = Br, R = H (IV), R = *n*-CH₃ (V), R = *n*-CH₃O (VI); An = SCN, R = H (VII), R = *n*-CH₃ (VIII), R = *n*-CH₃O (IX).

Тиоцианатоариллирование протекает при температуре –10 ... –15 °С, бромариллирование при 10 ... 20 °С, а хлорариллирование при 20 ... 25 °С.

Необходимым условием протекания реакции является наличие катализатора — солей меди. Найдено оптимальное соотношение реагентов соли диазония — непредельного соединения — катализатора — анионидного реагента, составляющее 1:1,2:0,15:1. Выходы 2-хлор(бром, тиоцианато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропанов достигали 57 – 75 %. Выделены продукты реакции Зандмейера: хлор-, бром- и смеси тиоцианато- и изотиоцианатоаренов в количестве 10 – 25 % в расчете на соль диазония, представляющие продукты побочной реакции.

Анионарилированные 2-метил-3-хлорпропены представляют собой желтые масла. Необходимо отметить, что нагревание полученных тиоцианатов VII – IX не приводит к их изомеризации в изотиоцианаты.

Строение полученных 2-хлор(бром, тиоцианато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропанов подтверждается данными ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии. В ИК-спектрах соединений VII – IX тиоцианатная группа проявляется узкой полосой поглощения в области 2140 – 2160 см⁻¹.

Сигналы протонов ароматических ядер 2-хлор(бром, тиоцианато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропанов проявились мультиплетом в области 7,13 – 7,37 и 6,73 – 7,26 м. д. Протоны метильной группы, находящиеся в углеродной цепи, дают синглет в области 1,59 – 1,85 м. д. Сигналы протонов метиленовых групп, связанных с атомом хлора и ароматическими ядрами, проявились соответственно дублетами в областях 3,54 – 3,74 и 3,04 – 3,16 м. д.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры жидких пленок веществ I – IX сняты на приборе ИКС-29 (Россия). Спектры ЯМР ¹H записаны в ДМСО-*d*₆ на приборе Varian Mercury с рабочей частотой 400 МГц. Индивидуальность синтезированных соединений устанавливали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент: этанол–ацетон (4:1). Найденные величины элементных анализов соответствуют вычисленным.

2,3-Дихлор-1-фенил-2-метилпропан (I). К 0,12 моль МХП, 0,015 моль хлорида меди(2+), 0,125 моль хлорида калия в 160 мл водно-ацетонового (1:4) раствора прибавляли в течение 40 мин 0,1 моль тетрафторобората фенилдиазония (PhN₂BF₄). Азот выделялся при температуре 20 – 25 °С в течение 6 ч. После прекращения выделения азота реакционную смесь обрабатывают 200 мл диэтилового эфира, экстракты промывают водой и сушат CaCl₂. После упаривания эфира и перегонки в вакууме остатка получают 1,9 г (17 %) хлорбензола и 15,2 г (75 %) соединения I. Аналогично получали соединения II и III.

2-Бром-1-фенил-2-метил-3-хлорпропан (IV). К 0,12 моль МХП, 0,015 моль бромид меди(1+), 0,125 моль бромид калия в 160 мл водно-ацетонового (1:4) раствора прибавляли в течение 60 мин 0,1 моль PhN₂BF₄. Азот выделялся при температуре 15 – 20 °С в течение 4 ч. После прекращения выделения азота реакционную смесь обработали как при синтезе I. Получают 2,98 г (19 %) бромбензола и 17,1 г (69 %) соединения IV. Аналогично получали соединения V и VI.

Характеристика 2-хлор(бром, тиоцианато)-2-метил-1-арил-3-хлорпропанов

Соединение	Выход, %	Т. кип., °С (1 мм. рт. ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}	Брутто-формула	Спектр ПМР δ , м. д.
I	75	80 – 82	1,1481	1,5370	$C_{10}H_{12}Cl_2$	7,28 – 7,21 м (5H, C_6H_5), 3,56 д (2H, CH_2Cl), 3,10 д (2H, CH_2-Ph), 1,65 с (3H, CH_3).
II	72	84 – 86	1,1363	1,5318	$C_{11}H_{14}Cl_2$	7,14 – 7,02 м (4H, C_6H_4), 3,55 д (2H, CH_2Cl), 3,06 д (2H, CH_2-Ph), 2,32 с (3H, $n-CH_3$), 1,64 с (3H, CH_3).
III	73	98 – 100	1,1921	1,5406	$C_{11}H_{14}Cl_2O$	7,18 – 6,73 м (4H, C_6H_4), 3,75 с (3H, $n-CH_3O$), 3,54 д (2H, CH_2Cl), 3,04 д (2H, CH_2-Ph), 1,63 с (3H, CH_3).
IV	69	106 – 108	1,3244	1,5350	$C_{10}H_{12}BrCl$	7,33 – 7,21 м (5H, C_6H_5), 3,72 д (2H, CH_2Cl), 3,16 д (2H, CH_2-Ph), 1,84 (3H, CH_3).
V	65	108 – 110	1,3050	1,5349	$C_{11}H_{14}BrCl$	7,19 – 7,03 м (4H, C_6H_4), 3,73 д (2H, CH_2Cl), 3,14 д (2H, CH_2-Ph), 2,33 (3H, $n-CH_3$), 1,85 с (3H, CH_3).
VI	64	110 – 112	1,3926	1,5390	$C_{11}H_{14}BrClO$	7,25 – 6,78 м (4H, C_6H_4), 3,77 с (3H, $n-CH_3O$), 3,73 д (2H, CH_2Cl), 3,13 д (2H, CH_2-Ph), 1,85 с (3H, CH_3).
VII	68	132 – 134	1,1860	1,5647	$C_{11}H_{12}ClNS$	1,61 с (3H, CCH_3), 3,16 с (2H, CH_2-Ph), 3,75 с (2H, CH_2Cl), 7,4 – 7,3 м (5H, C_6H_5).
VIII	63	142 – 148	1,1740	1,5654	$C_{12}H_{14}ClNS$	1,70 с (3H, CCH_3), 2,35 с (3H, $n-CH_3$), 3,08 с (2H, CH_2Ar), 3,70 с (2H, CH_2Cl), 7,09 с (4H, C_6H_4).
IX	57	154 – 161	1,2021	1,5548	$C_{12}H_{14}ClNOS$	1,66 с (3H, CCH_3), 3,26 с (2H, CH_2Ar), 3,64 с (2H, CH_2Cl), 3,78 с (3H, $n-CH_3O$), 6,96 к (4H, C_6H_4).

Таблица 2

Зона задержки роста тест-микроорганизмов (мм)

Соединение	Антимикробная активность соединений I – IX				
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 885–653
I	0	8	22	0	16
II	0	0	12	0	12
III	0	10	14	0	8
IV	12	8	0	0	8
V	0	12	20	0	14
VI	8	0	8	14	16
VII	0	12	16	14	8
VIII	0	0	16	0	8
IX	12	0	12	0	14

2-Тиоцианато-1-фенил-2-метил-3-хлорпропан (VII). 0,12 моль МХП, 0,015 $Cu(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$, 0,125 моль роданида калия в 160 мл водно-ацетонового (1:4) раствора охладили до $-10^\circ C$. Далее к этой смеси прибавляли в течение 40 мин 0,1 моль PhN_2BF_4 . Азот выделялся при температуре $-10 \dots -14^\circ C$ в течение 3 ч. Затем реакционную смесь обработали как описано выше для I и IV. Получают 2,84 г (21 %) смеси фенилизотиоцианата и фенилтиоцианата, а также 15,34 г (68 %) соединения VII. Аналогично получали соединения VIII и IX.

Характеристики синтезированных соединений I – IX приведены в табл. 1.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность определяли методом диффузии в агар (метод “колодцев”) относительно 5 музейных штаммов *Staphylococcus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и *Candida albicans* ATCC 885 – 653.

Испытуемые вещества разводили в диметилформамиде в соотношении 1:10. Подбирали одинакового размера чашки Петри, устанавливали их на горизонтальную поверхность (отрегулированную по ватерпасу),

наливали 10 мл незараженного “голодного” агара. После застывания этого слоя на него помещали стерильные цилиндры из стекла (высота 10 мм, внутренний диаметр 6 мм) и заливали их “зараженным” агаром в количестве 15 мл. Для этого растопленный и охлажденный агар добавляли к агаровому смыву суточной культуры тест-микроорганизмов. Густоту взвеси определяли по стандарту мутности № 5 с последующим разведением до нужного количества микробных клеток в 1 мл. После застывания второго слоя агара цилиндры вынимали и в образовавшиеся лунки вносили испытуемые вещества. В каждую лунку помещали 0,3 мл исследуемого препарата. В одной чашке Петри испытывали активность четырех — пяти различных образцов. Посевы инкубировали при оптимальной температуре в течение 48 ч. Затем учитывали результаты по наличию зон задержки роста тест-микроба, наблюдаемых вокруг лунок. Высокочувствительными к исследованным веществам считали микроорганизмы, дающие зоны задержки роста более 25 мм, чувствительными — 15 – 25 мм, малочувствительными — 11 – 15 мм. В качестве контроля использовали эквивалентное количество диметилформамида. Каждый опыт повторяли десятикратно.

Результаты обработаны по методу вариационной статистики.

Как показали проведенные эксперименты, синтезированные вещества слабо ингибируют рост грамположительных бактерий *S. aureus* и *B. subtilis* (табл. 2). Культура *E. coli* чувствительна к веществам I, V, VII, VIII и малочувствительна к II, III, IX. Рост синегнойных палочек угнетают только вещества VI и VII. Исследуемые соединения малоэффективны в отношении дрожжевых грибов рода *Candida*.

ЛИТЕРАТУРА

- Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, В. С. Барановский, Тез. докл. VI Российской конф. “Механизмы каталитических реакций”, Москва (2002), т. 2, с. 105.

2. Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, В. С. Барановский и др., *Тез. докл. Международ. науч.-практ. конф. "Новые технологии получения и применения биологически активных веществ"*, Алушта, Крым, Украина (2002), с. 19
3. Б. Д. Гришук, Н. Г. Проданчук, В. Г. Синченко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **28**(9), 39 – 41 (1994).
4. Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак и др., *Журн. общ. химии.*, **63**, 1655 – 1658 (1993).
5. П. М. Горбовий, Г. М. Тулайдан, Б. Д. Гришук, *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету*, Сер. Хімія, 10, 3 – 7 (2006).

Поступила 15.02.07

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF 2-CHLORO(BROMO, THIOCYANATO)-1-ARYL-2-METHYL-3-CHLOROPROPANES

P. M. Gorbovoi, F. N. Tulaidan, B. D. Grishchuk, S. I. Klimnyuk, and E. V. Pokryshko

¹ Ternopol National Pedagogical University, Ternopol, Ukraine;

² Ternopol State Medical University, Ternopol, Ukraine

A series of 2-chloro(bromo, thiocyanato)-1-aryl-2-methyl-3-chloropropanes have been synthesized and their antimicrobial properties have been evaluated. The most effective in this respect were 2-chloro-1-phenyl-2-methyl-3-chloropropane and 2-bromo-1-p-methylphenyl-(1-p-methoxyphenyl)-2-methyl-3-chloropropane.