

УДК 547.53:311.37

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ ХЛОРО-, БРОМО- ТА ТІОЦІАНАТОАРИЛЮВАННЯ ГАЛОГЕНОВМІСНИХ АЛІЛЬНИХ СПОЛУК

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

Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка
46027, м. Тернопіль, вул. М.Кривоноса, 2. E-mail: baranovsky@tnpu.edu.ua

* Тернопільський державний медичний університет

Ключові слова: аніонарилювання; 3-хлоро-2-метилпропен; 3-хлоробутен-1;
транс-4-хлоробутен-2; антимікробна активність

Взаємодією ароматичних солей діазонію з 3-хлоро-2-метилпропеном, 3-хлоробутеном-1 і транс-4-хлоробутеном-2 у присутності галогенідів та роданіду калію одержані продукти хлоро-, бромо- і тіоціанатоарилування та досліджені їх антимікробні властивості. Встановлено залежність між структурою субстратів і реакційною здатністю в реакції аніонарилювання та антимікробною активністю синтезованих на їх основі аралкільних галогенідів і тіоціанатів.

THE SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PRODUCTS OF CHLORO-, BROMO- AND THIOCYANATOARYLATION OF HALOGEN-CONTAINING ALLYLIC COMPOUNDS

B.D.Grishchuk, G.N.Tulaydan, V.S.Baranovsky, S.I.Klymnyuk, Ye.V.Pokryshko

By the interaction of aromatic diazonium salts with 3-chloro-2-methylpropene, 3-chlorobutene-1 and a trans-4-chlorobutene-2 at the presence of halogenides and potassium thiocyanate the products of chloro-, bromo- and thiocyanatoarylation have been obtained and their antimicrobial properties have been investigated. The dependence between the structure of substrates and their reactivity in anionarylation reaction, as well as the antimicrobial activity of synthesized arylalkylic halogenides and thiocyanates on their basis has been found.

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ ХЛОРО-, БРОМ- И ТИОЦИАНАТОАРИЛЮВАННЯ ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИХ АЛЛИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Б.Д.Грищук, Г.Н.Тулайдан, В.С.Барановский, С.И.Климнюк, Е.В.Покришко

Взаимодействием ароматических солей диазония с 3-хлор-2-метилпропеном, 3-хлорбутеном-1 и транс-4-хлорбутеном-2 в присутствии галогенидов и роданида калия получены продукты хлор-, бром- и тиоцианатоарилування исследованы их антимикробные свойства. Установлена зависимость между структурой субстратов и реакционной способностью в реакции анионарилювання, а также антимикробной активностью синтезированных на их основе аралкильных галогенидов и тиоцианатов.

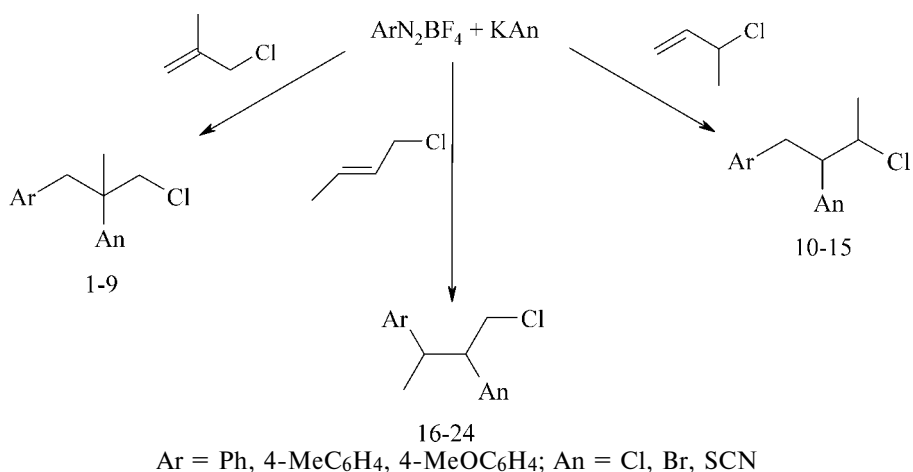
У роботах [1-6] показано, що 3-галогено(ціано, ізотіоціанато)пропени є перспективними субстратами для введення в реакцію аніонарилювання, дані щодо інших галогенопохідних, які містять алільний фрагмент, відсутні [7, 8].

З метою з'ясування впливу структури галогеновмісних алільних систем на їх реакційну здатність в реакції аніонарилювання, її регіо- та стереонаправленість вперше вивчені 3-хлоро-2-метилпропен, 3-хлоробутен-1, транс-4-хлоробутен-2 [9], функціалізовані похідні яких є перспективними як потенційні біологічно активні речовини [10-13].

Встановлено, що тетрафтороборати арилдіазонію взаємодіють з 3-хлоро-2-метилпропеном, 3-хлоробутеном-1 і транс-4-хлоробутеном-2 у водно-ацетоновому (1:4) середовищі у присутності хлориду (бромиду, роданіду) калію з виділенням азоту

діазогрупи і приєднанням арильної групи та аніону за місцем розриву кратного зв'язку з утворенням 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-2-метил-3-хлоропропанів (1-9), 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-3-хлоробутанів (10-15), 1,2-дихлоро-3-арилбутанів (16-18) і 1-хлоро-2-бромо(тіоціанато)-3-арилбутанів (19-24).

Тіоціанатоарилування досліджених ненасичених сполук відбувається при 10÷5°C, бромоарилування — при 10÷20°C, а хлороарилування — при 15÷30°C. Необхідною умовою перебігу реакції є наявність каталізатора — солей купруму. Оптимальне співвідношення реагентів: сіль діазонію — ненасичена сполука — аніоноідний реагент — каталізатор складає 1 : 1,2 : 1 : 0,1. Виходи продуктів хлороарилування сягають 48-75%, бромоарилування — 42-69%, а тіоціанатоарилування —



Схема

35-68%. Виходи, константи, дані елементного аналізу та ЯМР ¹H спектри сполук (1-24) подані в табл. 1.

Побічним процесом до основної реакції є утворення продуктів реакції Зандмейера — хлоро-,

бромо- і суміші тiocіанато- та ізотiocіанатоаренів у кількостях 20-30% в розрахунку на сіль діазонію.

Використання як арилюючих агентів хлоридів або бромідів арилдiazонію не спричиняє збільшення виходів цільових продуктів, які в даних

Таблица 1

Виходи, константи, дані елементного аналізу синтезованих сполук

| Сполука | Ar | An | Вихід, % | Т.кип., °C (1 мм рт.ст.) | n _D ²⁰ | d ₄ ²⁰ | MR _D | | Знайдено, % | | | Формула | Вирахувано, % | | |
|---------|------------------------------------|-----|----------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|------------|-------------|------|-------|---------------------------------------------------|---------------|------|-------|
| | | | | | | | знайдено | вирахувано | Cl (Hal)* | N | S | | Cl (Hal)* | N | S |
| 1 | Ph | Cl | 75 | 80-82 | 1,5370 | 1,1481 | 55,25 | 54,68 | 34,68 | - | - | C ₁₀ H ₁₂ Cl ₂ | 34,91 | - | - |
| 2 | 4-MePh | Cl | 72 | 84-86 | 1,5318 | 1,1363 | 59,20 | 59,50 | 32,50 | - | - | C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ | 32,66 | - | - |
| 3 | 4-MeOC ₆ H ₄ | Cl | 73 | 98-100 | 1,5406 | 1,1921 | 61,42 | 60,92 | 30,12 | - | - | C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ O | 30,41 | - | - |
| 4 | Ph | Br | 69 | 106-108 | 1,5350 | 1,3244 | 58,20 | 57,56 | 46,32 | - | - | C ₁₀ H ₁₂ BrCl | 46,60 | - | - |
| 5 | 4-MePh | Br | 65 | 108-110 | 1,5349 | 1,3050 | 62,40 | 62,38 | 44,24 | - | - | C ₁₁ H ₁₄ BrCl | 44,10 | - | - |
| 6 | 4-MeOC ₆ H ₄ | Br | 64 | 110-112 | 1,5390 | 1,3705 | 63,45 | 63,80 | 41,64 | - | - | C ₁₁ H ₁₄ BrClO | 41,56 | - | - |
| 7 | Ph | SCN | 68 | 132-134 | 1,5647 | 1,1860 | 61,97 | 62,37 | 15,55 | 5,98 | 13,98 | C ₁₁ H ₁₂ CINS | 15,71 | 6,20 | 14,20 |
| 8 | 4-MePh | SCN | 63 | 142-144 | 1,5654 | 1,1740 | 66,57 | 67,19 | 14,62 | 5,72 | 13,24 | C ₁₂ H ₁₄ CINS | 14,79 | 5,84 | 13,37 |
| 9 | 4-MeOC ₆ H ₄ | SCN | 57 | 154-156 | 1,5548 | 1,2021 | 68,27 | 68,61 | 13,52 | 5,50 | 12,36 | C ₁₂ H ₁₄ CINOS | 13,86 | 5,48 | 12,54 |
| 10 | Ph | Cl | 60 | 82-84 | 1,5436 | 1,1745 | 54,56 | 54,68 | 35,02 | - | - | C ₁₀ H ₁₂ Cl ₂ | 34,91 | - | - |
| 11 | 4-MeC ₆ H ₅ | Cl | 55 | 118-120 | 1,5334 | 1,1423 | 59,03 | 59,50 | 32,40 | - | - | C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ | 32,66 | - | - |
| 12 | Ph | Br | 48 | 84-85 | 1,5532 | 1,3786 | 57,48 | 57,56 | 46,32 | - | - | C ₁₀ H ₁₂ BrCl | 46,60 | - | - |
| 13 | Ph | SCN | 45 | 116-118 | 1,5686 | 1,2430 | 62,10 | 62,37 | 15,51 | 5,98 | 13,98 | C ₁₁ H ₁₂ CINS | 15,71 | 6,20 | 14,20 |
| 14 | 4-MePh | SCN | 40 | 158-160 | 1,5622 | 1,1612 | 66,98 | 67,19 | 14,85 | 5,72 | 13,24 | C ₁₂ H ₁₄ CINS | 14,79 | 5,84 | 13,37 |
| 15 | 4-MeOC ₆ H ₄ | SCN | 39 | 170-172 | 1,5622 | 1,2262 | 68,84 | 68,61 | 13,24 | 5,50 | 12,36 | C ₁₂ H ₁₄ CINOS | 13,86 | 5,48 | 12,54 |
| 16 | Ph | Cl | 54 | 70-72 | 1,5588 | 1,2068 | 54,32 | 54,68 | 34,68 | - | - | C ₁₀ H ₁₂ Cl ₂ | 34,91 | - | - |
| 17 | 4-MePh | Cl | 51 | 65-67 | 1,5442 | 1,1607 | 59,07 | 59,50 | 32,50 | - | - | C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ | 32,66 | - | - |
| 18 | 4-MeOC ₆ H ₄ | Cl | 48 | 100-101 | 1,5340 | 1,1889 | 60,95 | 60,92 | 30,12 | - | - | C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ O | 30,31 | - | - |
| 19 | Ph | Br | 46 | 107-108 | 1,5642 | 1,4078 | 57,21 | 57,56 | 46,32 | - | - | C ₁₀ H ₁₂ BrCl | 46,60 | - | - |
| 20 | 4-MePh | Br | 42 | 109-110 | 1,5553 | 1,3385 | 62,75 | 62,38 | 44,24 | - | - | C ₁₁ H ₁₄ BrCl | 44,10 | - | - |
| 21 | 4-MeOC ₆ H ₄ | Br | 44 | 70-72 | 1,5610 | 1,4049 | 63,98 | 63,80 | 41,64 | - | - | C ₁₁ H ₁₄ BrClO | 41,56 | - | - |
| 22 | Ph | SCN | 39 | 114-115 | 1,5848 | 1,2049 | 62,77 | 62,37 | 15,55 | 5,98 | 13,98 | C ₁₁ H ₁₂ CINS | 15,71 | 6,20 | 14,20 |
| 23 | 4-MePh | SCN | 38 | 99-100 | 1,5792 | 1,1917 | 66,88 | 67,19 | 14,62 | 5,72 | 13,24 | C ₁₂ H ₁₄ CINS | 14,79 | 5,84 | 13,37 |
| 24 | 4-MeOC ₆ H ₄ | SCN | 35 | 100-102 | 1,5894 | 1,2437 | 69,34 | 68,61 | 13,52 | 5,50 | 12,36 | C ₁₂ H ₁₄ CINOS | 13,86 | 5,48 | 12,54 |

* Для сполук 4-6, 12 і 19-21 вказано загальний вміст Cl і Br.

Таблиця 2

Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук

| Сполука | Хімічний зсув, δ , м.д. (DMSO- d_6) |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 7,28-7,21 м (5H, Ph), 3,56 д (2H, CH_2Cl), 3,10 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,65 с (3H, CH_3) |
| 2 | 7,14-7,02 м (4H, C_6H_4), 3,55 д (2H, CH_2Cl), 3,06 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2,32 с (3H, p-CH_3); 1,64 с (3H, CH_3) |
| 3 | 7,18-6,73 м (4H, C_6H_4), 3,75 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{O}$), 3,54 д (2H, CH_2Cl), 3,04 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,63 с (3H, CH_3) |
| 4 | 7,33-7,21 м (5H, Ph), 3,72 д (2H, CH_2Cl), 3,16 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,84 (3H, CH_3) |
| 5 | 7,19-7,03 м (4H, C_6H_4), 3,73д (2H, CH_2Cl), 3,14д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2,33 (3H, p-CH_3), 1,85 с (3H, CH_3) |
| 6 | 7,25-6,78 м (4H, C_6H_4), 3,77 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{O}$), 3,73 д (2H, CH_2Cl), 3,13 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,85 с (3H, CH_3) |
| 7 | 7,4-7,3 м (5H, Ph), 3,75 д (2H, CH_2Cl), 3,16 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,61 с (3H, CCH_3) |
| 8 | 7,09 с (4H, C_6H_4), 3,70 д (2H, CH_2Cl), 3,08 д (2H, CH_2Ar), 2,35 с (3H, p-CH_3), 1,70 с (3H, CCH_3) |
| 9 | 6,96 к (4H, C_6H_4), 3,78 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{O}$), 3,64 д (2H, CH_2Cl), 3,26 д (2H, CH_2Ar), 1,66 с (3H, CCH_3) |
| 10 | 7,35-7,27 м (5H, Ph), 4,53-4,49 м (1H, CHCl), 4,48-4,43 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cl}$), 3,28 дд, 2,89 дд (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,58 д ($J_{\text{HH}} = 5,2$ Гц) (3H, CH_3) |
| 11 | 7,21-7,07 м (4H, C_6H_4), 4,49-4,45 м (1H, CHCl), 4,44-4,40 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cl}$), 3,25-3,19 м, 2,90-2,82 м (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2,26 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1,57 д ($J_{\text{HH}} = 5,2$ Гц) (3H, CH_3) |
| 12 | 7,33-7,26 м (5H, Ph), 4,57-4,52 м (1H, CHBr), 4,48-4,42 м (1H, CHCl), 3,34 дд, 2,99 дд (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,61 д ($J_{\text{HH}} = 5,2$ Гц) (3H, CH_3) |
| 13 | 7,37-7,24 м (5H, Ph), 4,62-4,57 м (1H, CHCl), 4,07-4,01 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,25 дд, 2,93 дд (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,55 д ($J_{\text{HH}} = 5$ Гц) (3H, CH_3) |
| 14 | 7,23-7,10 м (4H, C_6H_4), 4,57-4,52 м (1H, CHCl), 4,03-3,98 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,21-3,17 м, 2,94-2,86 м (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2,27 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1,54 д ($J_{\text{HH}} = 5,2$ Гц) (3H, CH_3) |
| 15 | 7,25-6,87 м (4H, C_6H_4), 4,58-4,52 м (1H, CHCl), 4,02-3,96 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,79 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 3,22-3,18 м, 2,91-2,84 м (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,53 д ($J_{\text{HH}} = 5,4$ Гц) (3H, CH_3) |
| 16 | 7,36-7,28 м (5H, Ph), 4,61-4,43 м (1H, CHCl), 4,19-3,75 м (2H, CH_2Cl), 3,31-3,14 м (1H, CH-Ph), 1,37-1,26 м (3H, CH_3) |
| 17 | 7,21-7,06 м (4H, C_6H_4), 4,63-4,46 м (1H, CHCl), 4,24-3,82 м (2H, CH_2Cl), 3,36-3,18 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 2,29 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1,40-1,31 м (3H, CH_3) |
| 18 | 7,26-7,10 м (4H, C_6H_4), 4,65-4,49 м (1H, CHCl), 3,73 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 4,22-3,80 м (2H, CH_2Cl), 3,33-3,18 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 1,39-1,29 м (3H, CH_3) |
| 19 | 7,37-7,27 м (5H, Ph), 4,80-4,52 м (1H, CHBr), 4,22-3,81 м (2H, CH_2Cl), 3,35-3,21 м (1H, CH-Ph), 1,59-1,28 м (3H, CH_3) |
| 20 | 7,17-7,02 м (4H, C_6H_4), 4,77-4,50 м (1H, CHBr), 4,20-3,76 м (2H, CH_2Cl), 3,32-3,15 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 2,27 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1,54-1,26 м (3H, CH_3) |
| 21 | 7,29-7,11 м (4H, C_6H_4), 4,82-4,58 м (1H, CHBr), 4,26-3,85 м (2H, CH_2Cl), 3,74 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 3,36-3,23 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 1,60-1,33 м (3H, CH_3) |
| 22 | 7,37-7,31 м (5H, Ph), 4,21-3,90 м (2H, CH_2Cl), 3,61-3,35 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,32-3,11 м (1H, CH-Ph), 1,45-1,13 м (3H, CH_3) |
| 23 | 7,18-7,02 м (4H, C_6H_4), 4,17-3,88 м (2H, CH_2Cl), 3,54-3,31 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,27-3,08 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 2,26 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1,42-1,09 м (3H, CH_3) |
| 24 | 7,22-7,05 м (4H, C_6H_4), 4,19-3,92 м (2H, CH_2Cl), 3,71 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 3,56-3,37 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,30-3,12 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 1,44-1,14 м (3H, CH_3) |

умовах не перевищують 35%. Реакція супроводжується значним смолоутворенням. Конкуруючим процесом є утворення до 20-25% хлоро- і бромоаренів. Фізико-хімічні константи продуктів, одержаних прямим галогенарилуванням і аніонарилуванням, ідентичні.

Продукти аніонарилування (1-24) — жовті олії зі специфічним запахом добре розчинні в більшості органічних розчинників. Слід відзначити, що нагрівання бензолних або етанольних розчинів одержаних тиоціанатів до температури кипіння не приводить до їх ізомеризації в ізотиоціанати.

Будова сполук (1-24) узгоджується з даними ІЧ та ЯМР ^1H спектроскопії. В їх ІЧ-спектрах спо-

стерігається інтенсивна смуга поглинання в області 720-810 cm^{-1} , що відповідає валентним коливанням C-Cl, продукти бромоарилування додатково характеризуються наявністю смуг поглинання в області 570-590 cm^{-1} (C-Br), а тиоціанатоарилування — 2130-2160 cm^{-1} (SCN).

ЯМР ^1H спектри усіх синтезованих сполук характеризуються сигналами протонів ароматичних ядер в області 7,4-6,9 м.ч. Протони метиленових (сполуки 1-15) і метинових (сполуки 16-24) груп, зв'язаних з ароматичними ядрами, проявляються дублетами дублетів або мультиплетами відповідно в областях 3,34-2,82 і 3,36-3,08 м.ч.

Продукти аніонарилування 3-хлоробутену-1 виділені у вигляді суміші *еритро*- та *трео*-діастерео-

Таблиця 3

Антимікробна активність синтезованих сполук

| Сполука | Досліджувані тест-культури мікроорганізмів | | | | | | | | | |
|---------|--------------------------------------------|------|-------------|------|---------|------|---------------|------|-------------|------|
| | S. aureus | | B. Subtilis | | E. Coli | | P. Aeruginosa | | C. Albicans | |
| | МБсК | МБцК | МБсК | МБцК | МБсК | МБцК | МБсК | МБцК | МБсК | МБцК |
| 1 | н/а | н/а | 250 | 500 | 15,6 | 31,2 | н/а | н/а | 62,5 | 125 |
| 2 | н/а | н/а | н/а | н/а | 125 | 250 | н/а | н/а | 125 | 250 |
| 3 | н/а | н/а | 125 | 250 | 62,5 | 125 | н/а | н/а | 250 | 500 |
| 4 | 125 | 250 | 250 | 500 | н/а | н/а | н/а | н/а | 250 | 500 |
| 5 | н/а | н/а | 125 | 250 | 31,2 | 62,5 | н/а | н/а | 62,5 | 125 |
| 6 | 250 | 500 | н/а | н/а | 250 | 500 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 |
| 7 | н/а | н/а | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | 250 | 500 |
| 8 | н/а | н/а | н/а | н/а | 62,5 | 125 | н/а | н/а | 250 | 500 |
| 9 | 125 | 250 | н/а | н/а | 125 | 250 | н/а | н/а | 62,5 | 125 |
| 10 | 62,5 | 125 | н/а | н/а | 125 | 250 | 125 | 250 | 31,2 | 62,5 |
| 11 | 31,2 | 62,5 | н/а | н/а | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | 15,6 | 31,2 |
| 12 | 62,5 | 125 | н/а | н/а | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | 15,6 | 31,2 |
| 13 | 62,5 | 125 | н/а | н/а | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 31,2 | 62,5 |
| 14 | 15,6 | 31,2 | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | 31,2 | 62,5 |
| 15 | 62,5 | 125 | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а |
| 16 | 125 | 250 | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а |
| 17 | 62,5 | 125 | н/а | н/а | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | н/а | н/а |
| 18 | н/а | н/а | н/а | н/а | 250 | 500 | н/а | н/а | н/а | н/а |
| 19 | 15,6 | 31,2 | н/а | н/а | н/а | н/а | 31,2 | 62,5 | 250 | 500 |
| 20 | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | 500 | н/а | н/а | н/а | н/а |
| 21 | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а |
| 22 | 15,6 | 31,2 | 250 | 500 | 250 | 500 | 250 | 500 | н/а | н/а |
| 23 | 15,6 | 31,2 | н/а | н/а | 62,5 | 125 | 250 | 500 | н/а | н/а |
| 24 | 62,5 | 125 | н/а | н/а | 250 | 500 | н/а | н/а | н/а | н/а |

мерів. За даними спектрів ЯМР ^1H встановлене співвідношення діастереомерів 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-3-хлоробутанів, яке складає 2,5:1. У випадку *трео*-ізомера сигнали протонів метильної групи зміщені у сильнішу область (~ 0.04 м.ч.) в порівнянні з *еритро*-ізомером, що зумовлено її екрануванням з боку атома водню метинові групи, зв'язаного з атомами хлору, броду або тіоціанатною групою.

Аналіз ЯМР ^1H спектрів реакційних сумішей свідчить, що таке співвідношення діастереомерів залишається незмінним у процесі виділення продуктів аніонарилювання в індивідуальному стані методом фракційної перегонки. На співвідношення діастереомерів не впливає природа аніона, що вводиться в молекулу 3-хлоробутену-1, тобто асиметрична індукція відсутня.

У випадку продуктів аніонарилювання *транс*-4-хлоробутену-2 також утворюються суміші діастереомерів, але встановити їх співвідношення за даними ЯМР ^1H спектрів не вдалося внаслідок незначної різниці хімічних зсувів і часткового

накладання сигналів протонів можливих діастереомерних форм.

Таким чином, на прикладі 3-хлоробутену-1 показано, що у випадку ненасичених сполук, які містять асиметричний атом вуглецю, процес приєднання арильного радикалу та аніону переважно проходить з утворенням просторово вигідного *еритро*-ізомера, в якому аніон та більш об'ємна функціональна група вихідного хірального центру знаходяться у *транс*-конфігурації.

Аналіз виходів продуктів аніонарилювання 2-метил-3-хлоропропену, 3-хлоробутену-1, *транс*-4-хлоробутену-2 в порівнянні з хлористим і бромистим алілом узгоджується з раніше запропонованим механізмом цієї реакції, у відповідності з яким виходи продуктів визначаються стабільністю проміжних жирно-ароматичних радикалів [14]. Проведені квантово-хімічні розрахунки узгоджуються з експериментальними даними.

Виходи продуктів аніонарилювання знижуються в ряду 2-метил-3-хлоропропен — 3-хлоробутен-1 — *транс*-4-хлоробутен-2, що, ймовірно, зв'яз-

зано з вищевказаною причиною. Переміщення метильної групи в алільній системі в різні положення (α , β або γ) не змінює регіонаправленості досліджених реакцій, але впливає на реакційну здатність ненасичених сполук.

Раніше синтезовані 1-арил-2-тіоціанато-3-хлоропропани [10] характеризуються достатньо високою антимікробною активністю стосовно штамів грамположитивних бактерій і особливо золотистого стафілокока. Враховуючи цей факт, нами було проведено вивчення антимікробної активності синтезованих сполук за методом двократних серійних розведень з використанням як тест-мікроорганізмів штамів *S. aureus* ATCC 6538, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027 та *C. albicans* ATCC 885-653.

Аналіз одержаних результатів засвідчує, що речовини мають достатньо виражену антимікробну дію стосовно стафілококів, кишкової палички та дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Максимальною антистафілоковою активністю характеризуються 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-3-хлоробутани (10-15) та окремі представники 1-хлоро-2-бромо(тіоціанато)-3-арилбутанів (19, 22, 23). Натомість сполуки (1-9) виявились ефективними стосовно культур *E. coli*. Антикандидозна активність притаманна тільки продуктам аніонарилювання 2-метил-3-хлоропропену (1-9) та 3-хлоробутену-1 (10-15). Практично всі синтезовані сполуки виявились неефективними стосовно споротворюючих бацил та псевдомонад.

Таким чином, порівняння антимікробних властивостей синтезованих сполук (1-24) з їх аналогами — 1-арил-2-тіоціанато-3-хлоропропанами [10] свідчить, що введення додатково метильної групи в різні положення молекул останніх, а також взаємне переміщення арильного фрагменту та метильної групи зумовлюють незначне послаблення і в деяких випадках повну втрату бактерицидної дії. Окремі з досліджуваних речовин (10-14, 19, 22 і 23) можуть бути перспективними для подальшого вивчення в плані пошуку субстанцій для нових хіміотерапевтичних препаратів.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри зняті в тонкій плівці на приладі ИКС-29 (Росія). Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук записані в ДМСО- d_6 на приладі "Varian Mercury", робоча частота 400 МГц, зовнішній стандарт — ГМДС.

2,3-Дихлоро-1-феніл-2-метилпропан (1)

Спосіб 1

До 11,7 мл (0,12 Моль) 2-метил-3-хлоропропену, 3,65 г (0,015 Моль) хлориду купруму (II), 9,3 г (0,125 Моль) хлориду калію в 160 мл водно-ацетонового (1:4) розчину при $15\div 25^\circ\text{C}$ додають впродовж 40 хв 19,2 г (0,1 Моль) тетрафтороборату фенілдіазонію. Спостерігається виділення азоту протягом 6 год, після чого реакційну суміш обробляють 200 мл діетилового етеру, витяжки промива-

ють водою і сушать CaCl_2 . Після упарювання етеру і перегонки залишку у вакуумі одержують 15,2 г (75%) сполуки 1.

Спосіб 2

До 11,7 мл (0,12 Моль) 2-метил-3-хлоропропену, 2,4 г (0,01 Моль) хлориду купруму (II) в 90 мл водно-ацетонового (1:2) розчину при $20\div 25^\circ\text{C}$ додають впродовж 40 хв розчин, що містить 14,1 г (0,1 Моль) хлориду фенілдіазонію. Після припинення виділення азоту (~ 4 год) реакційну суміш обробляють аналогічно способу 1 і одержують 7,1 г (35%) сполуки 1.

Сполуки 2, 3, 10, 11, 16, 17, 18 одержані аналогічно.

2-Бromo-1-феніл-2-метил-3-хлоропропан (4)

Спосіб 1

До 11,7 мл (0,12 Моль) 2-метил-3-хлоропропену, 2,5 г (0,015 Моль) броміду купруму (I), 14,9 г (0,125 Моль) броміду калію в 160 мл водно-ацетонової (1:4) суміші при $15\div 20^\circ\text{C}$ додають впродовж 60 хв 19,2 г (0,1 Моль) тетрафтороборату фенілдіазонію. Після припинення виділення азоту (~ 4 год) реакційну суміш обробляють 200 мл діетилового етеру, витяжки промивають водою і сушать CaCl_2 . Після упарювання етеру і перегонки залишку у вакуумі одержують 17,1 г (69%) сполуки 4.

Спосіб 2

До 11,7 мл (0,12 Моль) 2-метил-3-хлоропропену, 1,4 г (0,01 Моль) броміду купруму (I), в 90 мл водно-ацетонового (1:2) розчину при $15\div 20^\circ\text{C}$ додають впродовж 30 хв розчин, що містить 18,5 г (0,1 Моль) броміду фенілдіазонію. Після припинення виділення азоту (~ 3 год) реакційну суміш обробляють аналогічно способу 1 і одержують 6,2 г (25%) сполуки 4.

Сполуки 5, 6, 12, 19, 20, 21 одержані аналогічно.

2-Тіоціанато-1-феніл-2-метил-3-хлоропропан (7)

Суміш 11,7 мл (0,12 Моль) 2-метил-3-хлоропропену, 5,2 г (0,015 Моль) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 12,2 г (0,125 Моль) роданіду калію в 160 мл водно-ацетонового (1:4) розчину охолоджують до -20°C і до неї при $-15\div -5^\circ\text{C}$ додають впродовж 40 хв 19,2 г (0,1 Моль) тетрафтороборату фенілдіазонію. Після припинення виділення азоту (~ 3 год) реакційну суміш обробляють 200 мл діетилового етеру, витяжки промивають водою і сушать CaCl_2 . Після упарювання етеру і перегонки залишку у вакуумі одержують 15,34 г (68%) сполуки 7.

Сполуки 8, 9, 13, 14, 15, 22, 23, 24 одержані аналогічно.

Висновки

1. Досліджено взаємодію ароматичних солей діазонію з 3-хлоро-2-метилпропеном, 3-хлоробутеном-1 і *транс*-4-хлоробутеном-2 в умовах реакцій хлоро-, бромо- і тіоціанатоарилування та розроблено методики синтезу 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-2-метил-3-хлоропропанів, 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-3-хлоробутанів, 1,2-дихлоро-3-арилбутанів і 1-хлоро-2-бромо(тіоціанато)-3-арилбутанів.

2. Встановлено залежність між структурою і реакційною здатністю галогеновмісних алільних сполук у реакції аніонарилювання та вивчено антимікробні властивості синтезованих речовин.

Література

1. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Ганушак Н.И. и др. // *ЖОХ.* — 1993. — Т. 63, №7. — С. 1655-1658.
2. Обушак Н.Д., Ганушак Н.И., Карп'як В.В., Роговик М.П. // *ЖОХ.* — 1993. — Т. 63, №8. — С. 1823-1827.
3. Грищук Б.Д., Загричук Г.Я., Горбовой П.М., Барановский В.С. // *ЖОХ.* — 1999. — Т. 69, №6. — С. 995-998.
4. Грищук Б.Д., Горбовий П.М., Кудрик Е.Я. // *Наук. зап. Тернопільського пед. ун-ту. Сер. хім.* — 1997. — №1. — С. 29-32.
5. Карп'як В.В., Ганушак М.І., Венгржановський В.А. // *Вісник Львівського ун-ту. Сер. хім.* — 1997. — Вип. 37. — С. 84-86.
6. Obushak M.D., Karpyak V.V., Ganushchak M.I. // *Heteroatom. Chem.* — 1999. — Vol. 10, №6. — P. 517-525.
7. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Ганушак Н.И., Домбровский А.В. // *Усп. химии.* — 1994. — Т. 63. — С. 269-279.
8. Grishchuk B.D., Gorbovyi P.M., Baranovsky V.S., Ganushchak M.I. // *The 2-nd Conf. on multicomponent reactions, combinatorial and related chemistry, MCR 2003. (Abstr. of Reports).* — Genova, 2003. — P. 133.
9. Грищук Б.Д., Горбовий П.М., Барановський В.С. // *Тез. доп. XXI Укр. конф. з орг. хімії.* — Чернігів, 2007. — С. 29.
10. Грищук Б.Д., Синченко В.Г., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я. // *Хім.-фарм. журн.* — 1994. — №9. — С. 39-41.
11. Grishchuk B.D., Gorbovyi P.M., Baranovsky V.S. et al. // *Intern. Conf. "New technol. of isolation and appl. of biol. active substances".* — Alushta, Crimea, Ukraine. — May 20-25, 2002. — P. 19.
12. Горбовий П.М., Грищук Б.Д., Барановський В.С. та ін. // *Тез. доп. XX Укр. конф. з орг. хімії.* — Одеса, 2004. — С. 401.
13. Барановський В.С., Симчак Р.В., Бойчак О.В. та ін. // *Тез. доп. III Укр. конф. аДомбровські хімічні читання 2007".* — Тернопіль, 2007. — С. 56.
14. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Барановский В.С., Ганушак Н.И. // *Тез. докл. 6 Росс. конф.* — М., 2002. — Т. 2. — С. 105.

Надійшла до редакції 03.06.2008 р.